

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA**

**INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM CRIANÇAS  
COM DOR ABDOMINAL CRÔNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR**

**MARIA DA GRAÇA SOARES BAHÚ**

Porto Alegre

2000

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA**

**INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM CRIANÇAS  
COM DOR ABDOMINAL CRÔNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR**

**MARIA DA GRAÇA SOARES BAHÚ**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Gastroenterologia.

Orientadora: Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira

Porto Alegre

2000

***Com amor para:***

***Enildo, cujo carinho, apoio e compreensão  
foram fundamentais;***

***Marcelo e Vinícius, desejando que encontrem  
os seus caminhos.***

## **AGRADECIMENTOS**

À Jacy Moreira Soares (in memorian), minha mãe, que foi a minha primeira professora, minha alfabetizadora e que desde esta época me incentivava à leitura. Exemplo de honestidade, lealdade, altruísmo e de retidão de caráter, ela acompanhou a maior parte da execução deste trabalho, sempre com incentivo. Agradeço por ter sabido me conduzir sempre com amor, calma e paciência e ter sido a responsável por tudo o que sou e que consegui alcançar.

À professora Themis Reverbel da Silveira, minha orientadora. Devo a ela, muito mais do que a orientação dessa dissertação. Foi a responsável pela minha formação na Gastroenterologia Pediátrica, marcando-me pela sua dedicação à profissão e gosto pela pesquisa. Agradeço, ainda, por todo ensinamento, na sua constante busca de uma melhor resolução no atendimento à criança.

Ao Dr. Ismael Maguilnick, pela co-orientação neste estudo, na área de Endoscopia Digestiva. Agradeço pelas idéias já na realização do projeto de pesquisa, pelo acompanhamento na realização de alguns exames endoscópicos e pelo auxílio quando da elaboração do texto final.

À Dra. Jane Ulbrich-Kulczynski, pela amizade, sugestões, apoio e inestimável auxílio. Sem a sua colaboração este trabalho não poderia ter sido concluído. Apesar do seu intenso ritmo de trabalho, empenhou-se na realização de todos os exames histológicos, com toda a competência que lhe é peculiar.

Ao Dr. André Cartell e ao Dr. Carlos Tadheo Cerski, que colaboraram com seus conhecimentos, no estudo histológico.

À enfermeira Suzana Muller e demais funcionários do Centro de Cirurgia Ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio nos procedimentos lá realizados.

Às colegas, Mirela Berti, Ana Bopp Tesheiner e Viviane Scholl, médicas-residentes da Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio no preenchimento do protocolo de alguns pacientes.

Ao Dr. Mário Wagner, pelo importante auxílio na análise dos dados, na estatística e epidemiologia.

À Dra. Cristina Ferreira, pelas sugestões e estímulo durante a realização da pesquisa.

À Dra. Ana Luiza Pires, que me encaminhou alguns dos pacientes que fizeram parte do estudo.

Ao Dr. Matheo Baldisseroto, pela realização das ecografias abdominais da maioria das crianças que fizeram parte da nossa amostra. Pela sua competência, sua paciência e dedicação no atendimento das crianças e pelo seu estímulo.

Ao Dr. Manuel Angelo de Araújo e a todos os funcionários do Serviço de Radiologia do Hospital da Criança Conceição (HCC), pela atenção, quando da realização dos exames dos pacientes.

Aos colegas do HCC, em especial aos cirurgiões pediátricos, por terem me acolhido no bloco cirúrgico onde foram realizadas as endoscopias dos pacientes.

Aos colegas anestesistas da Equipe M.A.R., pelo competente atendimento aos nossos pacientes durante a realização dos procedimentos endoscópicos e a todas as enfermeiras, técnicas e auxiliares do bloco cirúrgico do HCC, que tiveram suas tarefas aumentadas durante a realização deste estudo.

A todos os colegas e professores da pós-graduação em gastroenterologia da UFRGS, pelas sugestões desde o início da pesquisa.

À professora Maria Luiza Cardinale Baptista, pela ótima e cuidadosa supervisão do texto.

À bibliotecária Mônica Nodari Borges, pela calma e paciência no auxílio com relação às referências bibliográficas.

À Zuleica Santos, pela realização da formatação final do texto.

Aos Drs. Davi Zimmerman, Rosaura Kirsten, Décio Streit, Esalva Silveira e Cristina Copetti, pelos motivos que eles conhecem.

A todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho.

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	xii
LISTA DE FIGURAS .....	xiv
LISTA DE QUADROS .....	xvi
LISTA DE TABELAS .....	xvii
RESUMO .....	xix
ABSTRACT .....	xxii
1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 A INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI .....	1
1.1.1 Helicobacter Pylori.....	4
1.1.1.1 Histórico.....	4
1.1.1.2 Características microbiológicas .....	6
1.1.1.3 Outras bactérias do gênero Helicobacter .....	8
1.1.2 Mecanismos Patogênicos.....	10
1.1.2.1 Principais fatores de virulência do Hp .....	10
1.1.2.2 Resposta do Hospedeiro ao Hp.....	19
1.1.3 Modo de Transmissão .....	25
1.1.3.1 Fontes de infecção .....	26
1.1.3.2 Rotas de transmissão .....	27
1.1.4 Fatores de Risco .....	29

---

1.1.5 Prevalência da Infecção Hp.....	30
1.1.6 Métodos Diagnósticos .....	34
1.1.6.1 Métodos invasivos .....	37
1.1.6.2 Métodos não-invasivos .....	44
1.2 A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR.....	51
1.2.1 Gastrites: Conceito .....	54
1.2.2 Classificação Histológica das Gastrites.....	55
1.2.2.1 Classificação endoscópica das gastrites .....	58
1.2.2.2 A Gastrite por Helicobacter Pylori.....	64
1.2.2.3 Gastrite por Helicobacter Pylori em crianças: sintomas.....	66
1.2.2.4 Afecções associadas à gastrite por Hp .....	68
2 JUSTIFICATIVA.....	71
3 OBJETIVOS.....	74
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	74
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	74
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	76
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	76
4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	76
4.3 TAMANHO CALCULADO DA AMOSTRA .....	77
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS PACIENTES .....	77
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PACIENTES.....	78
4.6 FLUXOGRAMA.....	80
4.6.1 Endoscopia Digestiva Alta.....	80
4.6.2 Teste de Urease.....	82
4.6.3 Estudo Histológico.....	82
4.7 VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	83
4.8 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	84
4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	85
5 RESULTADOS.....	86

---

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA ESTUDADA.....	86
5.1.1 Características Demográficas .....	86
5.1.2 Características Sócioeconômicas e Culturais .....	87
5.1.3 Freqüência das Manifestações Associadas à Dor Abdominal	88
5.1.4 Diagnósticos Endoscópicos.....	90
5.2 A INFECÇÃO POR Hp .....	91
5.2.1 Prevalência da Infecção por Hp .....	91
5.2.2 Diagnósticos Endoscópicos nos Pacientes Hp Positivos .....	92
5.2.3 Características Demográficas das Crianças com Infecção por Hp.....	93
5.2.4 Teste de Urease.....	94
5.2.5 A Gastrite por Hp.....	94
5.3 A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR.....	96
5.3.1 Prevalência da Gastrite Endoscópica Nodular .....	96
5.3.2 Associação da Gastrite Nodular com a Infecção por Hp .....	97
5.3.3 Sensibilidade e Especificidade da Gastrite Endoscópica Nodular, Combinadas com o Teste de Urease, no Diagnóstico da Infecção por Hp.....	99
5.3.4 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Gastrite Folicular .....	100
5.3.5 Associação da Gastrite Nodular com a Gastrite Crônica Ativa .....	101
5.3.6 Correlação Entre Gastrite Endoscópica Nodular e a Intensidade da Gastrite no Exame Histológico.....	102
6 DISCUSSÃO.....	104
6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA ESTUDADA.....	104
6.2 A INFECÇÃO POR Hp .....	107
6.2.1 Diagnósticos Endoscópicos nos Pacientes com Infecção por Hp.....	112
6.2.2 Prevalência da Infecção por Hp. ....	114
6.2.3 Características Demográficas das Crianças com Infecção por Hp.....	117

---

6.2.4 Associação da Infecção por Hp com as Faixas Etárias das Crianças .....	118
6.2.5 Teste da Urease .....	121
6.2.6 A Gastrite por Helicobacter Pylori .....	125
6.3 A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR.....	128
6.3.1 Prevalência da Gastrite Endoscópica Nodular .....	131
6.3.2 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Infecção por Helicobacter Pylori .....	135
6.3.3 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Gastrite Folicular .....	140
6.3.4 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Atividade e sua Correlação com a Intensidade da Gastrite. ....	143
7 CONCLUSÕES.....	147
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	150
ANEXOS.....	170

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-Hp	– anticorpo contra <i>Helicobacter pylori</i>
AINES	– antiinflamatórios não esteróides
AAS	– ácido acetilsalicílico
cagA	– gene que codifica associação à citotoxina
CagA	– proteína associada à citotoxina codificada pelo gene vacA
DNA	– Ácido desoxirribonucleico
DACR	– dor abdominal crônica recorrente
EUA	– Estados Unidos da América
E	– especificidade
E. coli	– Escherichia coli
ELISA	– enzimaímmunoensaio
f	– frequência
FlbA	– flagelina A
H. cinaedi	– <i>Helicobacter cinaedi</i>
<i>H. fennelliae</i>	– <i>Helicobacter fennelliae</i>
<i>H. heilmannii</i>	– <i>Helicobacter heilmannii</i>
<i>H. hepaticus</i>	– <i>Helicobacter hepaticus</i>
<i>H. felis</i>	– <i>Helicobacter felis</i>

---

<i>H. pullorum</i>	–	<i>Helicobacter pullorum</i>
Hp	–	<i>Helicobacter pylori</i>
H2	–	histamina 2
H-E	–	hematoxilina-eosina
IgA	–	Imunoglobulina A
IgG	–	ImunoglobulinaG
IgM	–	Imunoglobulina M
IL-	–	interleucina
IFN-gama	–	interferon gama
IC	–	intervalo de confiança
MALT	–	tecido linfóide associado à mucosa
N	–	número de pacientes estudados
PCR	–	Reação em cadeia da polimerase
RNA	–	ácido ribonucleico
RP	–	razão de prevalência
S	–	sensibilidade
TNT – alfa	–	fator de necrose tumoral
Th	–	T <i>helper</i> (T auxiliar)
vacA	–	gene que codifica a citotoxina vacuolizante
Vac A	–	toxina vacuolizante codificada pelo gene vacA
VPP	–	valor preditivo positivo
VPN	–	valor preditivo negativo

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Representação do <i>Helicobacter pylori</i> mostrando a sua forma espiralada e os seus flagelos.....	6
Figura 2:	Reação de hidrólise da uréia pela urease.....	12
Figura 3:	Classificação da gastrites – Sistema Sydney – Divisão histológica.....	57
Figura 4:	Classificação da gastrites – Sistema Sydney – Divisão endoscópica.....	58
Figura 5:	Escala de analogia visual do Sistema Sydney modificado.....	60
Figura 6:	Representação dos locais de coleta de biópsias gástricas ....	61
Figura 7:	Fluxograma.....	83
Figura 8:	Gráfico demonstrando a correlação entre a intensidade da gastrite no exame histológico e gastrite endoscópica nodular	103
Figura 9:	Teste da urease.....	121
Figura 10:	Gastrite endoscópica nodular. Verifica-se a presença de nodosidades na mucosa gástrica, mais evidentes na grande curvatura do antro gástrico.....	130

- Figura 11: Gastrite endoscópica nodular (A,B,C). As nodosidades na mucosa gástrica lembram o aspecto de “calçamento de paralelepípedos” ..... 130
- Figura 12: Pequenas nodosidades podem ser observadas no antro gástrico (A). Nota-se, no mesmo paciente, que ficam mais evidentes após a coleta de fragmentos de biópsia ( B)..... 130
- Figura 13: Numerosos Hp em meio a mucos, localizados na superfície do epitélio do fundo das criptas da mucosa gástrica, caracterizando densidade acentuada ..... 138
- Figura 14: Mucosa gástrica de tipo antral com folículo linfóide proeminente, o qual apresenta grande centro germinativo (A), em meio a processo inflamatório linfoplasmocitário de moderada intensidade (B)..... 140
- Figura 15: Cortes histológicos demonstrando a presença de polimorfonucleares, que caracterizam o grau de atividade do processo, em A estromal (intensidade leve) e em B permeando o epitélio glandular (intensidade moderada) ..... 144

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Métodos diagnósticos para detecção do <i>Helicobacter Pylori</i> .	36
Quadro 2: Critérios para endoscopia digestiva alta em crianças com dor abdominal crônica .....	79
Quadro 3: Contra-indicações para a endoscopia digestiva alta .....	79

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Soroprevalência de infecção por H. Pylori em crianças de países desenvolvidos e em desenvolvimento .....	31
Tabela 2 - Prevalência de infecção por Hp em crianças e adolescentes no Brasil .....	34
Tabela 3 - Comparação de estudos de validação do teste respiratório com C-13 em crianças e adolescentes .....	51
Tabela 4 - Gastrite endoscópica nodular e folicular em crianças e adolescentes com infecção por Hp .....	73
Tabela 5 - Escolaridade dos pais.....	88
Tabela 6 - Manifestações concomitantes à dor abdominal crônica .....	89
Tabela 7 - Diagnósticos endoscópicos descritivos das alterações gástricas.....	90
Tabela 8 - Infecção por Hp e grau de densidade da bactéria no estudo histológico .....	91
Tabela 9 - Infecção por Hp segundo diagnósticos endoscópicos descritivos .....	92
Tabela 10 - Prevalência da infecção por Hp, segundo as faixas etárias das crianças.....	93

---

Tabela 11 - Medidas de desempenho para o teste da urease no diagnóstico da infecção por Hp .....	94
Tabela 12 - Associação entre infecção por Hp e gastrite crônica ativa....	95
Tabela 13 - Prevalência da gastrite crônica ativa, segundo densidade de Hp .....	95
Tabela 14 - Prevalência da gastrite endoscópica nodular, segundo as faixas etárias das crianças .....	97
Tabela 15 - Gastrite endoscópica nodular, sua associação e desempenho diagnóstico para a infecção por Hp .....	98
Tabela 16 - Prevalência da Gastrite endoscópica nodular, segundo densidade de Hp .....	98
Tabela 17 - Medida de desempenho combinado do teste de urease e da gastrite endoscópica nodular no diagnóstico da infecção por Hp .....	99
Tabela 18 - Associação entre a gastrite folicular e gastrite endoscópica nodular .....	100
Tabela 19 - Associação entre a gastrite crônica ativa e gastrite endoscópica nodular .....	101
Tabela 20 - Prevalência da infecção por Hp em crianças e adolescentes, verificadas por vários métodos diagnósticos.....	120
Tabela 21 - Sensibilidade e especificidade do teste da urease em crianças.....	124
Tabela 22 - Prevalência de gastrite endoscópica nodular nos pacientes com infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	134

## RESUMO

A infecção por *Helicobacter pylori* (Hp) é uma das infecções bacterianas mais comuns em todo o mundo. As maiores prevalências da infecção foram encontradas nos países em desenvolvimento, onde, em geral são altas já na infância. O método diagnóstico considerado mais acurado para a infecção por Hp, em crianças, é o exame endoscópico com biópsias gástricas. Alguns autores referem que o único aspecto macroscópico que pode predizer a infecção é o da presença de nodosidades na mucosa gástrica. Este aspecto é denominado de gastrite endoscópica nodular. A especificidade da gastrite endoscópica nodular para a infecção por Hp, entretanto, recentemente foi questionada por outros autores.

Realizamos um estudo transversal em uma amostra de crianças (um a 12 anos) com dor abdominal crônica, que preenchem os critérios para a realização de endoscopia digestiva alta, no Hospital da Criança Conceição e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de setembro de 1997 a setembro de 1999. O objetivo principal foi verificar a associação entre a infecção por Hp e a gastrite endoscópica nodular nessas crianças. A amostra foi constituída de 185 crianças de ambos os sexos, com baixa renda familiar, cujos pais

apresentavam baixo nível de escolaridade. Foi realizado estudo histológico das lâminas de biópsia gástrica (no mínimo cinco fragmentos, corados com H-E ou Giemsa), conforme o Sistema Sydney modificado. A infecção por Hp foi caracterizada pela presença de Hp na lâminas de biópsias gástricas dos pacientes e a gastrite folicular, pela presença de folículos linfóides bem formados, em mucosa gástrica inflamada.

A prevalência da infecção por Hp nas crianças com dor abdominal crônica foi de 27% (IC 95%: 20,8-34,0). Foi demonstrada uma associação muito forte entre a infecção por Hp e a gastrite endoscópica nodular nessas crianças ( $P < 0,001$ ; RP = 29,7). Houve um aumento da prevalência tanto da infecção por Hp como da gastrite endoscópica nodular com a idade dos pacientes. A gastrite endoscópica nodular, embora tenha demonstrado uma baixa sensibilidade (44,0%), apresentou um valor preditivo positivo de 91,7% para a infecção por Hp. Tanto o teste de urease, como a gastrite endoscópica nodular mostraram-se muito específicas, 94,5% e 98,5%, respectivamente, para o diagnóstico da infecção. Quando se combinou o teste de urease com o aspecto de gastrite endoscópica nodular, encontrou-se, uma sensibilidade muito baixa (34,7%), mas uma especificidade de 100% para a infecção por Hp. A sensibilidade do teste de urease, isolado, para a infecção foi de 60,4% e o seu valor preditivo positivo de 80,5%. O aspecto endoscópico (gastrite endoscópica nodular) teve associação com o microscópico (gastrite folicular) ( $P < 0,001$ ). Houve uma forte e significativa associação entre a infecção por Hp e a gastrite crônica ativa ( $P < 0,001$ ; RP = 10,8). O mesmo foi demonstrado entre a gastrite nodular e a gastrite

crônica ativa ( $P < 0,001$ ;  $RP = 8,6$ ). Também foi verificado um nítido aumento das razões de prevalência da gastrite crônica ativa e da gastrite endoscópica nodular, com a acentuação dos graus de densidade de Hp. Finalmente, foi demonstrada a importante correlação entre o grau de intensidade da gastrite, verificado no exame histológico, e a gastrite endoscópica nodular ( $r = 0,97$ ;  $P < 0,001$ ).

A prevalência da infecção por Hp encontrada em Porto Alegre, nas crianças, foi menor do que a de outras cidades brasileiras e similar àquela registrada em algumas cidades do primeiro mundo. A presença de nodosidade na mucosa gástrica foi a alteração, à endoscopia, mais freqüentemente verificada nas crianças com infecção por Hp. Considerando a baixa prevalência da infecção encontrada na nossa amostra, a presença de gastrite endoscópica nodular significa uma elevada probabilidade de infecção por Hp, dado o alto valor preditivo verificado. O achado negativo para a gastrite endoscópica nodular, entretanto, não exclui a possibilidade da presença de infecção por Hp. Uma maior colonização bacteriana da mucosa gástrica estaria associada ao aparecimento da gastrite endoscópica nodular, já que a sua prevalência aumentou com os graus de densidade de Hp, assim como ocorreu com a gastrite crônica ativa. E quando ocorre, nas crianças, há maior probabilidade de se tratar de uma gastrite mais ativa e mais intensa.

## **ABSTRACT**

*Helicobacter pylori* infection is one of the most common bacterial infections worldwide. Highest prevalence is found in developing countries, where high infection rates are usually found among children. The most accurate diagnostic method for *H. pylori* infection in children is the endoscopic examination with gastric biopsies. Several authors report that the only macroscopic aspect capable of predicting infection is the presence of gastric mucosa nodules. This aspect has been named endoscopic nodular gastritis. However, other authors have recently questioned the specificity of endoscopic nodular gastritis for *H. pylori* infection.

From September 1997 to September 1999, we carried out a crossover study with a group of children (one to 12 years old) who presented with chronic abdominal pain and matched the criteria to undergo high digestive endoscopy at the Hospital da Criança Conceição and at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Our main objective was to check the association between *H. pylori* infection and endoscopic nodular gastritis in these children. Our series comprised 185 boys and girls from low-income households and whose parents had little formal education. Gastric biopsy slides were histologically

examined (at least 5 biopsy specimens stained with hematoxylin and eosin or Giemsa) in accordance with the modified Sydney System. *H. pylori* infection was identified by the presence of *H. pylori* on the patient's gastric biopsy slides, and follicular gastritis was characterized by the presence of lymphoid follicles in the inflamed gastric mucosa.

The prevalence of *H. pylori* infection in children with chronic abdominal pain was 27% (CI 95%: 20.8-34.0). *H. pylori* infection was significantly associated with endoscopic nodular gastritis in these children ( $P < 0.001$ ; PR: 29.7). The prevalence rate for both *H. pylori* infection and endoscopic nodular gastritis increased with the patient's age. Although endoscopic nodular gastritis presented low sensitivity (44.0%), it had a high positive predictive value (91.7%) for *H. pylori* infection. Both urease test and endoscopic nodular gastritis had high specificity (94.5% and 98.5%, respectively) for the diagnosis of infection. When the urease test was associated with the endoscopic nodular gastritis aspect, sensitivity was very low (34.7%), but specificity was 100% for *H. pylori* infection. When used alone, the urease test showed sensitivity of 60.4%, and positive predictive value of 80.5%. The endoscopic aspect (endoscopic nodular gastritis) was associated with the microscopic aspect (follicular gastritis) ( $P < 0.001$ ). There was a strong and significant association between *H. pylori* infection and chronic active gastritis ( $P < 0.001$ ; PR=10.8). The same was observed for endoscopic nodular gastritis and chronic active gastritis ( $P < 0.001$ ; PR=8.6). We also observed a clear increase in the prevalence rates of chronic active gastritis and endoscopic nodular gastritis as a result of higher *H. pylori* density. Finally, we

demonstrated the important correlation between the intensity of gastritis observed at histologic examination and endoscopic nodular gastritis ( $r=0.97$ ;  $P<0.001$ ).

The prevalence rate of *H. pylori* infection in children in Porto Alegre was lower than in other Brazilian cities, but similar to some cities in developed countries. At endoscopy, the presence of nodules in the gastric mucosa was the most frequent finding in children with *H. pylori* infection. Endoscopic nodular gastritis had a high predictive value and, as our sample presented a low prevalence rate of the infection, was indicative of a high probability of *H. pylori* infection. The absence of endoscopic nodular gastritis does not, however, exclude the possibility of *H. pylori* infection. A larger bacterial colonization of the gastric mucosa may be associated with the finding of endoscopic nodular gastritis as its prevalence increases with *H. pylori* density, similarly to what occurs in chronic active gastritis. When endoscopic nodular gastritis is observed in children, there is a higher probability that the gastritis is more active and intense.

# 1 INTRODUÇÃO

A investigação da infecção por *Helicobacter pylori*, em crianças com dor abdominal crônica, tem se tornado uma rotina ao ser realizada uma endoscopia digestiva alta nesses pacientes. A procura de alterações endoscópicas, que podem ser vistas associadas à essa infecção, tem sido interesse de vários pesquisadores. Este também é o enfoque do presente estudo.

## 1.1 A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

Em 1982, inaugurou-se uma nova era no entendimento da patologia gastroduodenal. Neste ano, ocorreu o isolamento, de uma bactéria na mucosa gástrica, o *Helicobacter pylori* (Hp), naquela ocasião denominado de *Campylobacter pyloridis* (WARREN & MARSHALL, 1983).

A infecção por Hp tem distribuição universal e é uma das infecções bacterianas mais comuns em todo o mundo (ODERDA, 1999). Os primeiros

relatos de infecção, em crianças ocorreram em 1986, por CZINN et al. (1986) e HILL et al. (1986).

O Hp coloniza cerca de 60% da população mundial (CAVE, 1997). Mais de três quartos da população mundial em desenvolvimento são infectados desde na infância (BOURKE et al., 1996; MENDALL & NORTHFIELD, 1995). No mundo desenvolvido, o padrão é diferente, a infecção na criança é menos comum (BOURKE et al., 1996; MENDALL & NORTHFIELD, 1995). O período predominante de aquisição da infecção Hp, entretanto é a infância (CAVE, 1997).

O Hp é responsável por várias afecções que acometem tanto os adultos, como as crianças. A infecção por Hp preencheu os postulados de Koch (MARSHALL et al., 1985) e os critérios de Hill como causa de gastrite crônica ativa (MACARTHUR et al., 1995; GRAHAM, 1995; SHERMAN et al., 2000). É a maior causa de gastrite crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (linfoma MALT) (ODERDA, 1999; SHERMAN et al., 2000). Há estudos associando o Hp, também, com uma série de manifestações neurológicas, dermatológicas e cardíacas. (PATEL et al., 1997; SHERMAN et al., 2000). Estas associações, contudo, necessitam de maiores esclarecimentos (SHERMAN et al., 2000).

Há alguns relatos de anemia ferropênica refratária, tanto em adultos como em crianças, que respondem à erradicação do Hp com um aumento nos níveis de hemoglobina e ferritina (BARABINO et al., 1999; CARNICER et al., 1997; CHOE et al., 2000; DUFOUR et al., 1993; SHERMAN et al., 2000).

Alguns autores (CHOE et al., 2000; THOMAS et al., 1992b) referiram a associação da infecção por Hp com baixa estatura e doença diarréica na criança. Estes achados, no entanto, não foram confirmados posteriormente por outros investigadores (SHERMAN et al., 2000).

A inflamação na mucosa gástrica, causada pelo Hp, nem sempre é evidenciada macroscopicamente ao exame endoscópico, mas, sim, ao exame histológico das biópsias gástricas (BELAIR et al., 1997; BUJANOVER et al., 1996; DOHIL et al., 1999; DRUMM, 1993; LAINE et al., 1995; ZERBIB et al., 1993). Um aspecto em mosaico no fundo gástrico e nodosidade no antro foram as únicas alterações endoscópicas que tiveram relatos de associação significativa, com gastrite por Hp (LAINE et al., 1995; ZERBIB et al., 1993).

Observa-se, no estômago das crianças, um aspecto nodular, com muito maior freqüência do que no dos adultos. É uma alteração macroscópica que, segundo alguns autores, pode predizer a infecção pelo Hp e a gastrite histológica (LUZZA et al., 1999; MITCHELL et al., 1993; PRIETO BOZANO et al., 1993). Este achado, que ocorre mais no antro gástrico, foi denominado pelos autores de gastrite nodular antral (antrite nodular ou hiperplasia linfonodular gástrica) (ASHORN et al., 1994; BUJANOVER et al., 1990; CHONG et al., 1995; DE GIACOMO et al., 1990; GANGA-ZANDZOU et al., 1999; KHAKOO et al., 1994; LUZZA et al., 1999; MITCHELL et al., 1993; ODERDA et al., 1989; PRIETO BOZANO et al., 1992; ROSH et al., 1992; VANDENPLAS et al., 1992).

### 1.1.1 *Helicobacter Pylori*

#### 1.1.1.1 Histórico

No final do século passado, foi verificada a presença de organismos espiralados no estômago de animais (cães, gatos e ratos) (DOOLEY, 1993). Durante os primeiros trinta anos deste século, houve alguns relatos da presença destes organismos no estômago de pacientes com úlcera péptica ou carcinoma (DOOLEY, 1993). Em 1938, DOENGES estudou um pouco mais cuidadosamente a presença da bactéria espiralada no estômago humano, mas não conseguiu detectar a relação das bactérias com doenças gástricas. Havia, nesta época, muita controvérsia a respeito da relação entre a bactéria espiralada e doença gástrica. Pensava-se que estas bactérias eram contaminantes por deglutição de conteúdos orais (DOOLEY, 1993). O estudo de PALMER (1954), que analisou 1000 amostras de biópsias gástricas, não evidenciou a presença da bactéria espiralada.

Houve novo interesse no estudo do papel da bactéria na patogênese de doença ulcerosa péptica, a partir de 1975, com o estudo de STEER & COLIN-JONES. Eles verificaram a presença da bactéria localizada mais profundamente na camada de muco gástrico (STEER & COLIN-JONES, 1975). A tentativa de isolar o microorganismo, entretanto, resultou no isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*. Atualmente, verifica-se, pelas fotografias, que os organismos são uma bactéria espiralada e, portanto,

poderiam ser o Hp (DOOLEY, 1993). Além destes estudos, alguns autores verificaram a presença da atividade de urease endógena, localizada no estômago, em algumas espécies (DOOLEY, 1993). Alguns verificaram que a enzima, de localização gástrica, era de origem bacteriana. Outros associaram a presença da enzima com doença ulcerosa péptica (DOOLEY, 1993).

A identificação do Hp em biópsias gástricas, por WARREN, e o seu cultivo por MARSHALL em 1982 significaram o ponto culminante de muitos anos de estudos destes pesquisadores, em Perth, Austrália (WARREN & MARSHALL, 1983). Esta bactéria foi originalmente designada *Campylobacter pyloridis* devido a sua semelhança estrutural com as espécies *Campylobacter* (WARREN & MARSHALL, 1983). Mais tarde foi designada *Campylobacter pylori* (BUJANOVER et al., 1996). Somente em 1989, após a definição das suas distintas propriedades funcionais e enzimáticas, o *Campylobacter pylori* foi reconhecido como um outro gênero e foi designado com a denominação *Helicobacter pylori* (GOODWIN et al., 1989\* apud GOODWIN & WORSLEY, 1993).

---

\* Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to helicobacter gen. Nov. as *Helicobacter pylori* Comb. Nov. and *Helicobacter mustelae* Comb. nov. respectively. Int J Syst Bacteriol 1989; 39:397.

### 1.1.1.2 Características microbiológicas

O Hp é um microorganismo espiralado, unipolar, multiflagelado, com as extremidades arredondadas, medindo de 0,5 a 1,0 microm de largura e 2,5 a 4,0 microns de comprimento. Na mucosa humana, a bactéria aparece levemente espiralada ou curvada (GOODWIN & WORSLEY, 1993). A bactéria é móvel e produz grande quantidade de urease, assim como enzimas catalase e oxidase (DUNN, 1993; ERNST & GOLD, 1999) O Hp possui 4 a 6 flagelos, organelas de mobilidade da bactéria, cada um com 2,4 micra de comprimento e 30 nm de diâmetro (DUNN, 1993). (Figura 1)



**Figura 1: Representação de *Helicobacter Pylori* mostrando a sua forma espiralada e os seus flagelos**

Foram descritas inúmeras cepas da bactéria (GOODWIN & WORSLEY, 1993). Estudos genéticos indicam que as cepas Hp têm enorme diversidade (BLASER, 1998). A diversidade reflete a ancestralidade da bactéria, seu nicho em populações humanas variadas, seu grande número em hospedeiros colonizados (cerca de  $10^8$  e  $10^{10}$  organismos por estômago), sua habilidade de mutação em décadas de colonização em um único hospedeiro e a facilidade com que ocorre a permuta de genes com outras cepas Hp (BLASER, 1998). Foram identificados três diferentes “loci” genético *cagA*, *vacA* e *ice A*, com os quais as pessoas que abrigam alelos particulares tem diferentes riscos de doença (BLASER, 1998).

Em 1997, foi descrito o genoma completo do Hp que possui 1.667.867 pb (TOMB et al., 1997). Este fato foi muito importante, principalmente para os estudos no sentido de uma possível prevenção da infecção por Hp, através de futuras vacinas. Depois disto, também será possível o desenvolvimento de pesquisas de um novo arsenal terapêutico contra o Hp (LEE, 1998).

O Hp é uma bactéria notavelmente bem adaptada e persiste indefinidamente no ambiente hostil do estômago. Tem um genoma muito pequeno, se comparado a bactérias que vivem em diversos ambientes como a *E. Coli*. O estudo do genoma do Hp apóia a evidência epidemiológica de que essa bactéria vive somente no estômago humano e que são necessárias rotas enzimáticas para que sobreviva neste meio hostil (LEE, 1998). No genoma do Hp foram identificados, também, muitos genes

codificando para rotas que vão em busca de ferro, indicando um papel crucial deste elemento, na sobrevivência do Hp no estômago (LEE, 1998).

Esta bactéria pode ser cultivada em condições de microaerofilia. O crescimento é ótimo a 37° C. Tem um longo tempo de incubação, de 5 a 7 dias, e cresce em meios sólidos (principalmente agar sangue e agar chocolate). O crescimento em meio líquido é possível quando em caldo de Brucela é suplementado com soro bovino fetal (GORMALLY et al, 1996; BROWN & PEURA, 1993; GOODWIN & WORSLEY, 1993; WARREN & MARSHALL, 1983).

No ser humano, o Hp sobrevive em condições microaeróbicas em um microambiente entre o muco e o epitélio superficial (ERNST & GOLD, 1999). Foram descritas duas formas morfológicas primárias do Hp, bacilar e cocóide (ERNST & GOLD, 1999; GOODWIN & WORSLEY, 1993). A forma bacilar é claramente dominante. É a forma viável do Hp, a forma cocóide é uma forma não viável do organismo que o protege, mantendo-o em um estado latente (GOODWIN & WORSLEY, 1993).

#### 1.1.1.3 Outras bactérias do gênero *Helicobacter*

O advento de técnicas de biologia molecular revelou que vários organismos que pareciam ser morfológicamente muito diferentes do Hp, pertenciam a um único grupo de gênero *helicobacter*. Atualmente há, no

mínimo, dezessete espécies classificadas. Há pelo menos seis espécies de localização gástrica e onze espécies de localização intestinal (LEE & ROBERTSON, 1998). Além do Hp, algumas espécies podem colonizar também os seres humanos. O *Helicobacter heilmannii* (*H heilmannii*) pode ser causa de gastrite nos seres humanos. Os seus hospedeiros mais freqüentes são o cão e o gato e os estudos recentes sugerem que o organismo pode ser transmitido ao homem por animais domésticos (MENTION et al., 1999).

Também foi relatado o isolamento de novas espécies do helicobacter de pacientes com enterite, mais freqüentemente nos imunodeprimidos (LEE & ROBERTSON, 1998). O *H. pullorum*, cujos hospedeiros são as galinhas, já foi isolado em paciente com diarréia aquosa. Já o *H. cinaedi* e *H. Fennelliae*, dos roedores, foi isolado em homossexuais com proctite. O *H hepaticus*, em roedores faz translocação do intestino para o fígado, causando hepatite, que pode progredir para carcinoma hepatocelular (LEE & ROBERTSON, 1998). Já foi verificado translocação de helicobacter também do intestino para o fígado em humanos (LEE & ROBERTSON, 1998).

O *H. felis*, cujos hospedeiros são o gato, o cão e o rato, está associado com gastrite (LEE & O'ROURKE, 1993). A bactéria coloniza o estômago em grande número e localiza-se profundamente no muco, mostrando o mesmo trofismo encontrado com o Hp. Foi o primeiro modelo animal de gastrite bacteriana que mostrou a progressão de uma inflamação aguda persistente para uma inflamação crônica (crônica ativa), como é visto

na infecção humana com Hp (LEE & O'ROURKE, 1993). Tornou-se um modelo animal importante para a infecção nos homens e tem sido muito utilizado em estudos experimentais (LEE et al., 1990).

### **1.1.2 Mecanismos Patogênicos**

A infecção por Hp está quase sempre associada com inflamação. Doença ulcerosa péptica, carcinoma gástrico e outras doenças associadas à bactéria, entretanto, não ocorrem em todos os indivíduos infectados. Portanto, é provável que existam tanto fatores da bactéria como também fatores do hospedeiro, que contribuem para estas respostas diferentes entre os indivíduos (DUNN, 1993; GRAHAM et al., 1994). A patogenicidade do Hp depende dos seus fatores de virulência, além de outros mecanismos patogênicos (ATHERTON & COVACCI, 1997; DUNN, 1993).

#### **1.1.2.1 Principais fatores de virulência do Hp**

Os principais fatores de virulência do Hp são:

##### **a) Forma e motilidade da bactéria**

A forma espiralada e a mobilidade do Hp são fatores de virulência da bactéria. Os flagelos e movimentos serpentiformes permitem a rápida

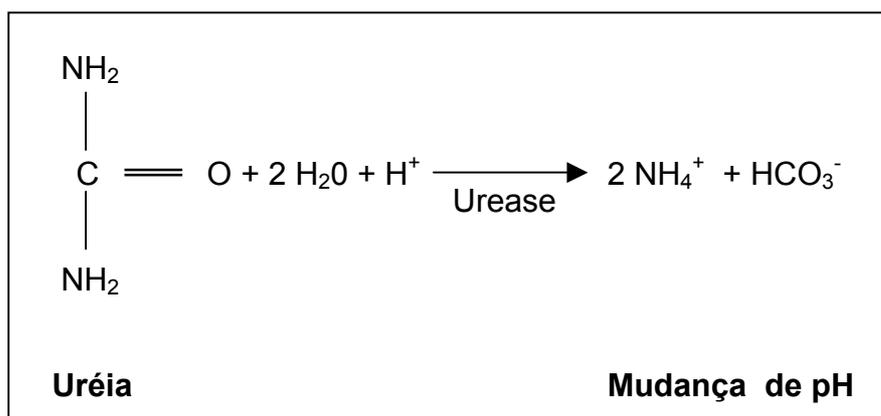
passagem da bactéria, através do meio ácido do lumen gástrico, e a sua penetração na camada mucosa, para alcançar um ambiente neutro logo acima do epitélio gástrico (BODE et al., 1988; DUNN, 1993). A motilidade é essencial para a persistente colonização com a bactéria. Cepas mutantes Hp, que perderam um ou dois flagelos, não sobreviveram no estômago de porcos gnotobióticos (ATHERTON & COVACCI, 1997).

Os flagelos do Hp são compostos de proteínas flagelinas (DUNN, 1993). Atualmente sabe-se que o gene *flaA* é necessário para a expressão flagelar e pode codificar a proteína flagelina, que é exportada para a superfície bacteriana. Estes aspectos genéticos são importantes não só na verificação da virulência da bactéria, mas também são um alvo potencial para serem usados na produção de vacina. (ATHERTON & COVACCI, 1997).

#### b) Enzimas Bacterianas

Enzimas bacterianas, principalmente a urease, são outros fatores de virulência da bactéria (DUNN, 1993). O Hp ativa sua própria urease citoplasmática, a qual converte uréia em bicarbonato e amônia (Figura 2) (BERGER, 2000). A amônia neutraliza o ácido gástrico que entra na membrana externa da bactéria, prevenindo a acidificação da membrana interna. Recentemente, BERGER (2000) demonstrou que o Hp é a única bactéria que possui um canal de membrana que se liga ao meio ácido e controla efetivamente a quantidade de álcali produzido pela bactéria, para

combater a acidez gástrica, permitindo-o sobreviver e crescer no meio. Uma das funções da urease, como enzima citoplasmática da bactéria, é promover uma fonte de nitrogênio, através da produção de amônia para a síntese de aminácidos (ATHERTON & COVACCI, 1997).



**Figura 2: Reação de hidrólise da uréia pela urease**

Além desta, a urease tem, aparentemente, também outras funções na patogênese da infecção por Hp. A urease da superfície da bactéria pode ser um potente estimulante da resposta imune local porque é um potente ativador de macrócitos *in vitro* e então, provavelmente dos macrófagos teciduais (ATHERTON & COVACCI, 1997). Também foi sugerido que a amônia gerada pela urease do Hp pode funcionar como uma citotoxina e induzir formação de vacuolos, porque foi evidenciado que cepas mutantes do Hp urease-negativas não produzem esta alteração (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Está sendo de especial interesse o estudo das condições requeridas para o funcionamento da urease, devido ao seu potencial, papel alvo na terapêutica da infecção por Hp (BERGER, 2000).

A catalase é uma enzima citoplasmática do Hp. Protege a bactéria dos efeitos tóxicos dos metabólitos oxigenados, formados nos neutrófilos por peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), como resultado de um processo oxidativo bem caracterizado (DUNN, 1993). A catalase hidroliza H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em H<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub> e, então, inibe a formação de metabólitos oxigenados reativos, que matariam a bactéria através de peroxidação lipídica e desnaturação proteica (DUNN, 1993).

#### c) Aderência bacteriana

A aderência do Hp às células epiteliais é importante na patogênese da infecção. O Hp está primariamente associado a células da mucosa gástrica humana, inclusive focos de metaplasia gástrica (ATHERTON & COVACCI, 1997; BODE et al., 1988; DUNN 1993; JONES & SHERMAN, 1999). Foi evidenciado, por microscopia eletrônica, que a aderência do Hp a células da mucosa gástrica, em alguns casos, mostra uma justaposição das bactérias à membrana celular formando “pedestais de adesão” similares aos observados com as cepas aderentes enterotoxigênicas da *E. Coli*. Nestes pontos de adesão, há alteração das microvilosidades e ruptura de elemento citoesquelético (BODE et al., 1988; DUNN, 1993).

A aderência do Hp a células epiteliais é necessária para a estimulação da produção de citocinas pelas células epiteliais (ATHERTON & COVACCI, 1997). Um dos hospedeiros receptivos para a adesão é um antígeno do grupo sanguíneo O, sendo possivelmente uma explicação da

presença mais freqüentemente de úlceras, em indivíduos com este grupo sangüíneo (ATHERTON & COVACCI, 1997).

#### d) Toxinas bacterianas

O Hp, como outros patógenos bacterianos, causa dano tecidual por liberação de toxinas. As cepas Hp podem ser divididas fenotipicamente e em dois grupos: Um grupo (tipo I) contém a 94Kda VacA (toxina vacuolizante codificada pelo gene *vacA*) e a 120-128 Kda CagA (proteína associada à citotoxina codificada pelo gene *cagA*). O segundo grupo (tipo II) contém cepas VacA negativas e CagA negativas, não-citotóxicas. Há evidências que cepas do tipo I deflagram inflamação mais intensa do que as do tipo II (COVACCI et al., 1993; CRABTREE et al., 1991; HARRIS & MISIEWICZ, 1996).

A toxina CagA tem sido considerada um fator de virulência (JONES et al., 1999). A maioria dos estudos publicados em países desenvolvidos demonstraram que úlcera duodenal, atrofia gástrica e carcinoma gástrico são mais comuns em pacientes infectados com cepas CagA positivas do que os com cepa CagA negativas (ATHERTON & COVACCI, 1997; COVACCI et al., 1993; JONES et al., 1999). Nos países orientais, como a China e a Coréia, as cepas CagA negativas são raras, tornando-se difícil de provar a associação entre CagA e doença. Nestes países, foram obtidos resultados discrepantes com relação a esta associação (ATHERTON & COVACCI, 1997; LÓPEZ-BREA et al., 1997; MITCHELL et al., 1996b). Já em Hong

Kong, cepas CagA negativas são mais comuns e lá houve uma associação entre CagA positivas e úlcera péptica (ATHERTON & COVACCI, 1997).

O gene *cagA*, na verdade, é um marcador para uma região do DNA, contendo mais de 40 genes, denominados ilha de patogenicidade *cag* (ATHERTON & COVACCI, 1997). Foi demonstrado que cepas CagA positivas induzem a produção, pelas células epiteliais, da citocina interleucina 8, em grande quantidade (ATHERTON & COVACCI, 1997; HARRIS & MISIEWICZ, 1996). A presença de uma ilha de patogenicidade *cag* funcional, portanto, aumenta a reação inflamatória, sendo esta, a única alteração demonstrada com relação à cepa CagA positiva, que já está bem esclarecida (GRAHAM & YAMAOKA, 2000). As outras associações das cepas CagA com doenças específicas como úlcera duodenal, câncer gástrico e aumento da densidade de Hp, ainda não estão definitivamente comprovadas (GRAHAM & YAMAOKA, 2000). A presença de uma ilha de patogenicidade *cagA* funcional, aumentando a inflamação, também amplia o risco do desenvolvimento de doença sintomática. Não tem, entretanto, valor preditivo para a presença ou desenvolvimento futuro de uma resposta com significado clínico (GRAHAM & YAMAOKA, 2000).

Como o *cagA* localiza-se em um grande aglomerado de genes na ilha de patogenicidade do Hp, há possibilidade de que possa servir como um marcador de outros genes da ilha, que codifiquem fatores para virulência (JONES et al., 1999). Há variabilidade genética entre as cepas de Hp dentro da ilha de patogenicidade. Foram identificados vários genes na ilha. Entre

eles, o *cagE* (também denominado *picB*), que está envolvido na secreção de interleucina 8 (JONES et al., 1999). Isto indica que produtos codificados por outros genes dentro da ilha de patogenicidade poderão ser importantes na determinação da virulência bacteriana (JONES et al., 1999).

Em torno de 50% das cepas de *Hp*, que possuem o gene *vacA* codificando para uma citotoxina vacuolizante, produzem vacuolização em células epiteliais cultivadas (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Estas cepas citotóxicas são mais freqüentemente isoladas em pacientes com úlcera péptica do que nos sem úlcera (ATHERTON & COVACCI, 1997; HARRIS & MISIEWICZ, 1996; JONES et al., 1999). No Japão, cerca de 70% dos pacientes que realizam endoscopia têm cepas citotóxicas, o que se correlaciona com atrofia gástrica (ATHERTON & COVACCI, 1997). Nos EUA, as cepas citotóxicas ocorreram em 40% dos pacientes que realizaram endoscopia (ATHERTON & COVACCI, 1997).

ATHERTON et al., em 1995, descreveu uma organização em mosaico, que ocorre por uma recombinação *in vivo* entre os alelos do *vacA*. Verificou que o genótipo *vacA* é determinado pela combinação de variantes de duas regiões principais dentro do gene: uma região média (incluindo tipos *m1* e *m2*) e uma que codifica o sinal seqüente (incluindo três subtipos referidos como *s1a*, *s1b* e *s2*) (ATHERTON et al., 1995). As cepas tipo *s1* são significativamente mais comuns do que cepas tipo *s2*, em pacientes com uma história de úlcera péptica (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Além disso, cepas tipo *s1a* estão associadas com maior densidade de neutrófilos do que

as cepas s1b ou s2 (HARRIS & MISIEWICZ, 1996; JONES et al., 1999). Atualmente, tem-se o entendimento de que somente cepas com os alelos s1m1 expressam a proteína da toxina (JONES et al., 1999).

Estudos em adultos verificando a associação entre genótipo vacA e doença tiveram resultados variáveis (JONES et al., 1999). A presença de CagA associa-se à presença de s1m1 vacA, enquanto a ausência de CagA relaciona-se com o genótipo s2m2. Já os isolados, com genótipo s1m2 vacA, são freqüentemente mas nem sempre, CagA positivos (EVANS et al., 1998). Um estudo realizado em Minas Gerais, em conjunto com Houston, EUA, por EVANS et al. (1998), mostrou que no Brasil o gene cagA foi detectado em 100% dos pacientes com carcinoma gástrico, 78% nos com úlcera duodenal e 64% nos pacientes com gastrite. Houve associação significativa entre o isolamento de Hp cagA e s1vacA, nos casos de câncer de estômago e úlcera, quando comparados com os casos de gastrite (P=0,004).

Em resumo, com cepas altamente interativas (como genótipo cagA positivo, s1a vacA, iceA1), a população bacteriana é pressionada para a proximidade da mucosa gástrica, produzindo um alto impacto nos tecidos do hospedeiro, o que resulta em intensa inflamação. Há um equilíbrio dinâmico regulado entre a população bacteriana e respostas do hospedeiro. Induzindo mudanças na fisiologia do hospedeiro, a bactéria produz resposta imune e proliferação celular, gerando assim, o risco de doenças mais graves. Cepas menos interativas (como cagA negativas, s2vacA, iceA2) colonizam em menor número e com populações distribuídas mais em direção ao lumen.

Estas populações também têm um equilíbrio com o hospedeiro, mas com menores conseqüências fisiopatológicas. Convém salientar, no entanto, que o hospedeiro pode abrigar ambas as populações simultaneamente (BLASER, 1998).

Com relação a cepas Hp, há poucos estudos em crianças (JONES et al., 1999). Alguns autores verificaram, no entanto, significativamente, a presença de gastrite mais acentuada em crianças infectadas com cepas CagA positivas do que nas crianças com cepas CagA negativas (JONES et al., 1999). Somente em um relato, com uma amostra muito pequena, houve uma maior prevalência de cepas CagA positivas, nas crianças com doença ulcerosa do que nas crianças com gastrite (JONES et al., 1999).

Em um outro estudo, realizado em Toronto, com 29 crianças infectadas por Hp, houve associação significativa entre cepas CagE positivas e doença ulcerosa duodenal (JONES et al., 1999).

Não houve associação entre a atividade da citotoxina vacuolizante e doença ulcerosa, em duas investigações, realizadas com crianças (JONES et al., 1999). Já um estudo com crianças e adolescentes brasileiras identificou uma associação entre infecção com cepas VacA s1m1 e úlcera péptica. Neste relato, 11 de 37 crianças com gastrite eram infectadas com cepas s1m1, comparadas com 14 de 16 crianças com úlcera duodenal (P 0,01) (ROCHA et al., 1998).

### 1.1.2.2 Resposta do Hospedeiro ao Hp

A evolução clínica da infecção por Hp depende não somente dos seus fatores de virulência, mas também da resposta do hospedeiro (NEDRUD & CZINN, 1999).

A infecção por Hp leva à resposta humoral local, com formação de IgA, e sistêmica, com formação de anticorpos IgG e IgA e IgM (BARTLETT, 1988; BLANCHARD et al., 1999; BLASER, 1992; BLECKER et al., 1995a). O Hp é fortemente antigênico, levando, além das reações humorais, a reações imunológicas celulares. Apesar da intensa resposta imunológica, contudo, o hospedeiro humano não é capaz de eliminar a bactéria (BLANCHARD et al., 1999; HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Com a descrição do genoma do Hp, foi verificada a presença de genes muito variáveis que codificam para estruturas de superfície e permitem que a bactéria escape das respostas imunes, alternando seus antígenos de superfície (LEE, 1998). O mecanismo pelo qual o Hp persiste e coloniza o estômago, entretanto, a despeito de uma resposta imune rigorosa, ainda não é totalmente conhecido (BLANCHARD et al., 1999).

O Hp induz uma resposta inflamatória na mucosa gástrica pela produção de substâncias que atraem e ativam os neutrófilos. Há o acúmulo de várias citocinas diferentes, como o IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Foi verificado que, nos pacientes com úlcera duodenal, estas duas citocinas têm um papel importante na

formação do infiltrado inflamatório, e que este desaparece após a erradicação do Hp.

Cepas toxigênicas do Hp têm a habilidade de estimular a expressão destas citocinas no epitélio gástrico (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). No estômago, embora o mecanismo efetor imunológico possa ser dirigido pelo antígeno, a magnitude e tipo de resposta imune que se desenvolve é grandemente ditada pelas citocinas (ERNST & GOLD, 1999).

Células *T helper* (células Th) são a maior fonte de citocinas, que contribuem para a regulação imune da mucosa. As células Th podem ser divididas em subgrupos, baseados no seu perfil de citocinas. Através da produção de interferon (IFN)-gama, fator de necrose tumoral alfa e interleucina (IL)-2, as células Th1 selecionam para um grupo específico de resposta imune, incluindo imunidade celular-mediada (ERNST & GOLD, 1999). Células Th2 regulam respostas IgA da mucosa, através da produção de fator de crescimento-beta, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (ERNST & GOLD, 1999). Quando há aumento de anticorpo incluindo IgA, as células Th2 inibem a indução de resposta imune celular-mediada, que é por outro lado selecionada pelas células Th1. Células Th2 têm a habilidade de selecionar para a resposta mucosa protetora IgA, enquanto inibem a imunidade celular-mediada (ERNST & GOLD, 1999). ERNST & GOLD (1999) referem que a inflamação persistente da mucosa, associada à infecção Hp, ocorre, porque células Th1 predominam no estômago inflamado e subvertem esta estratégia, com o desenvolvimento de inflamação sem proteção.

Há evidências que sugerem que a resposta celular T, da mucosa gástrica ao Hp é predominantemente do tipo Th1 (CRABTREE et al., 1991). Uma representação muito aumentada de células Th1 na mucosa gástrica durante a infecção Hp pode ser deletéria, mas o entendimento deste mecanismo ainda não está completo (ERNST & GOLD, 1999).

Os fatores principais na patogênese da infecção por Hp são a resposta inflamatória e as alterações na secreção ácida gástrica do hospedeiro, embora também esteja claro que estes fatores estão profundamente afetados pela virulência bacteriana (ATHERTON & COVACCI, 1997).

A infecção por Hp leva a mudanças estruturais e funcionais, tanto do estômago como no duodeno (GRAHAM & DIXON 1999). A alteração da função motora gástrica não é significativamente influenciada pela presença da infecção. As maiores alterações funcionais são as da secreção de ácido e pepsina pelo estômago (GRAHAM & DIXON 1999).

A inflamação do corpo gástrico tem um efeito inibitório na função das células parietais e de redução da secreção ácida, apesar do número de células parietais ser normal (GRAHAM & DIXON 1999). Eventualmente pode levar à perda destas células (vista histologicamente como atrofia) e, então, a uma redução irreversível de secreção de ácido. Inflamação no antro gástrico altera a interação normal entre secreção de gastrina e somatostatina, com inibição de células D e estimulação de células G. Embora a inflamação antral possa também resultar na redução do número de células D e G, esta

redução não resulta em mudança geral da função, possivelmente porque estas células têm uma grande capacidade funcional de reserva (GRAHAM & DIXON 1999). Os fatores relacionados com a inflamação crônica da mucosa oxíntica que causam a redução na secreção ácida são desconhecidos (GRAHAM & DIXON 1999).

Em alguns estudos, foi observado que indivíduos infectados com Hp têm um aumento da secreção ácida pós-prandial e, então, uma maior sobrecarga ácida duodenal (BAMFORD & ANDERSEN, 1997). Esta alteração foi relacionada com uma diminuição na inibição da secreção ácida em pH baixo, liberação de gastrina e esvaziamento gástrico (BAMFORD & ANDERSEN, 1997). Foi verificado, também, que estas respostas retornam ao normal, quando o Hp é erradicado (BAMFORD & ANDERSEN, 1997).

Em adultos e crianças, pode haver uma relação entre o número de bactéria Hp e a intensidade da resposta inflamatória, mas há uma variação individual (RIDDELL, 1999). Há, também, diferentes padrões de respostas com relação à secreção ácida, o que pode estar relacionado a diferenças genéticas do hospedeiro (BAMFORD & ANDERSEN, 1997; GRAHAM et al., 1994; NEDRUD & CZINN, 1999). Estudos com modelos animais têm apontado para esta possibilidade (NEDRUD & CZINN, 1999).

A histamina é reconhecida como um secretagogo gástrico. É armazenada nos mastócitos, os quais são mais abundantes no corpo e localizados dentro ou próximos das células parietais (PENTEADO et al.,

1992). A histamina é inibida pelos bloqueadores H2 e pela hiperacidez e é estimulada pela gastrina e pelo vago (PENTEADO et al., 1992).

Foi verificado que os níveis de histamina estão reduzidos na mucosa gástrica dos pacientes com Hp (BUJANOVER et al., 1996; DUNN, 1993; HARRIS & MISIEWICZ, 1996; PENTEADO et al., 1992). O primeiro estudo com esta observação foi realizado por QUEIROZ et al. (1991 a), no Brasil. Isto pode ocorrer devido a um aumento da liberação de histamina ou por baixa síntese pela células enterocromafins-símile e pelos mastócitos (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Foi verificado que o Hp induz liberação de histamina pelos mastócitos humanos (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Através de estudos em animais, foi descoberto que o Hp possui uma enzima que produz um potente agonista aos receptores de histamina H3, a N-metil histamina (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Estes receptores estão envolvidos na regulação do ácido e secreção de somatostatina e exercem uma retroalimentação negativa na síntese e liberação de histamina. Então, a produção deste agonista pelo Hp pode levar a diminuição da síntese de histamina e a um efeito inibitório no conteúdo de somatostatina das células D antrais (HARRIS & MISIEWICZ, 1996).

Em resumo, o Hp atua na alteração da regulação da secreção ácida de duas maneiras opostas: seu efeito na formação da histamina fúndica pode diminuir a secreção ácida, mas o efeito na somatostatina antral induz hipergastrinemia e aumento na produção de ácido. O resultado final na secreção ácida depende do balanço destes fatores que, por outro lado, são

governados pela extensão e distribuição da infecção Hp no estômago. Estas observações podem explicar a hiperacidez que está associada à úlcera duodenal, pois nesta doença o Hp coloniza predominantemente o antro, com conseqüente antrite, com efeito na somatostatina antral. A gastrite de corpo, acompanhada de hipoacidez, é a lesão predominante na úlcera gástrica ou câncer gástrico (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). É notável que todas as anormalidades das funções gástricas reverterem à normalidade, após tratamento da infecção por Hp (HARRIS & MISIEWICZ, 1996).

Foi demonstrado, por estudos de ingestão em humanos, que a gastrite aguda por Hp resulta em acloridria transitória (MORRIS & NICHOLSON, 1987; MARSHALL et al., 1985). Após a ingestão do organismo, o pH permanece ácido por uma semana e, posteriormente, ocorre um período de acloridria que pode durar muitos meses, quando, então, a produção do ácido gástrico retorna ao normal (MORRIS & NICHOLSON, 1987). A acloridria é um poderoso estimulante da secreção gástrica, ocorrendo secundariamente hipergastrinemia (MCCALLION et al., 1995a). Esta alteração é vista, mais freqüentemente, nas crianças, onde a infecção aguda ocorre também com maior freqüência. Além disso, é mais evidente nas faixas etárias menores (ANTONIOLI & ODZE, 1999; MCCALLION et al., 1995a), principalmente em lactentes (DALE et al., 1998).

Assim como nos adultos, a gastrite crônica por Hp nas crianças leva à diminuição do número de células D e, então, de somatostatina, resultando em hipergastrinemia. Após a erradicação do Hp, a hipergastrinemia é

abolida e o número de células endócrinas antrais e a relação célula D, célula G, retornam ao normal (RIDDELL, 1999).

No Brasil, em 1991, QUEIROZ et al., 1991a, contribuíram para o estudo da secreção ácida associada à infecção por Hp, com a pesquisa, verificando a concentração de histamina da mucosa gástrica em crianças Hp positivas e Hp negativas. Observaram baixa concentração de histamina nas crianças infectadas pelo Hp em relação às que não estavam infectadas. Crianças e adolescentes com úlcera duodenal tiveram concentração de histamina na mucosa gástrica mais baixa, do que a verificada nas crianças sem úlcera. Os resultados sugerem que pacientes Hp positivos, especialmente aqueles com úlcera duodenal, têm os estoques de histamina diminuídos, talvez devido ao aumento de liberação de histamina (QUEIROZ et al., 1991).

### **1.1.3 Modo de Transmissão**

O modo de transmissão da infecção por Hp, ainda não é bem conhecido, mas é mais provável que seja de pessoa a pessoa (BOURKE et al., 1996; ODERDA, 1999; MENDALL & NORTHFIELD, 1995). Há evidências de que o ser humano é o reservatório natural primário do Hp (CAVE, 1997; ERNST & GOLD, 1999). Embora tenham sido sugeridas outras fontes de transmissão, o único fato em que há concordância geral é

de que o organismo entra para o estômago via oral (CAVE, 1997; ERNST & GOLD, 1999).

#### 1.1.3.1 Fontes de infecção

Têm sido pesquisadas fontes de infecção por Hp, além do ser humano. Foi proposto, principalmente por estudos realizados no Peru, que a água poderia ser uma fonte de infecção (KLEIN et al., 1991). Foram identificadas formas cocóides da bactéria em água de uso doméstico e em água de rios (HULTEN et al., 1996; ODERDA, 1999). A forma cocóide do Hp, entretanto, não é viável. A bactéria pode estar degenerada, portanto não pode ser responsável pela transmissão da infecção (ENROTH et al., 1999). Vários estudos posteriormente, com várias técnicas, não identificaram a presença de organismos viáveis na água (ERNST & GOLD, 1999; ODERDA, 1999). Na Colômbia uma prevalência aumentada da infecção foi associada com consumo de vegetais crus (GOODMAN et al., 1996).

Outro modo de transmissão sugerida é através da manipulação de instrumentos de endoscopia digestiva (HILDEBRAND et al., 2000). Tem sido visto aumento da soropositividade para o Hp em gastroenterologistas e endoscopistas (FELDMAN et al., 1997; MENDALL & NORTHFIELD, 1995). Recentemente, um estudo prospectivo caso-controle, evidenciou um maior

risco de adquirir a infecção no grupo de endoscopistas (HILDEBRAND et al., 2000).

Foi proposta, a existência de vetores para a infecção por Hp. A mosca doméstica poderia ser um vetor na transmissão do Hp, seja carregando o Hp de fezes contaminadas para alimentos, ou diretamente na membrana mucosa oral de crianças pequenas (CAVE, 1997). Esta hipótese seria mais aplicável nas áreas onde há más condições sanitárias.

O gato doméstico também poderia ser portador do Hp, mas o risco de transmissão, através deste, parece ser pequeno (CAVE, 1997). Em geral, estes animais, são portadores, alguns do *Helicobacter felis* e outros, do *Helicobacter heilmannii*.

#### 1.1.3.2 Rotas de transmissão

Evidências epidemiológicas sugerem a ocorrência da transmissão da infecção por Hp tanto pela rota oral-oral, como pela rota fecal-oral (CAVE, 1997; FELDMAN et al., 1997; MENDALL & NORTHFIELD, 1995).

Na ausência de um reservatório ambiental para o Hp, é sugerida a transmissão interpessoal (MENDALL & NORTHFIELD, 1995). A rota oral-oral ficou bem evidenciada em vários estudos. Foi observada com freqüência, a ocorrência da transmissão intra-familiar do Hp (DE GIACOMO et al. 1991; DRUMM, 1993; MENDALL et al., 1992; MITCHELL 1992b;

ODERDA, 1999; SHIMIZU et al., 1999). Um aumento da prevalência da infecção, em esposos de pacientes com Hp, também favorece a possibilidade de transmissão oral-oral (ODERDA, 1999). Uma outra evidência considerável foi a concordância do mesmo tipo molecular de bactérias encontradas dentro do grupo familiar (FELDMAN et al., 1997), embora isto possa não ocorrer em todas as pessoas de uma mesma família (SHIMIZU et al., 1999).

Há várias evidências, também, para a existência da rota fecal-oral: o isolamento do Hp de fezes (THOMAS et al., 1992a) e de placa dentária (BANATVALA et al., 1993); a identificação por técnica de PCR nestes locais (BANATVALA et al., 1993; FELDMAN et al., 1997; MENDALL & NORTHFIELD, 1995; ODERDA, 1999), estudos sorológicos em fezes e saliva, verificando a presença de anticorpo anti-Hp (ODERDA, 2000; PATEL et al., 1994). A principal evidência epidemiológica, apoiando a transmissão fecal-oral é a similaridade da soroepidemiologia da infecção Hp com a da Hepatite A (MENDALL & NORTHFIELD, 1995). As infecções transmitidas por esta rota ocorrem mais facilmente entre as crianças pequenas.

A rota gastro-oral em crianças também é possível. Nos casos de vômitos epidêmicos em escolares, verifica-se que esta pode ser uma rota de disseminação (ODERDA, 1999).

#### 1.1.4 Fatores de Risco

O maior fator de risco para a infecção Hp é o contato muito próximo entre as pessoas. As maiores prevalências ocorreram em crianças que vivem em aglomeração doméstica, tanto em países em desenvolvimento, quanto nos países desenvolvidos (GALPIN et al., 1992; GOODMAN et al., 1996; MENDALL et al. 1992 ; MITCHELL et al. 1992a ; OLIVEIRA et al., 1994; PATEL et al., 1994; SARKER et al., 1995; STAAT et al., 1996). O mesmo ocorre em instituições para crianças (BOURKE et al., 1996; MENDALL & NORTHFIELD, 1995; ODERDA, 1999). Nestes casos, é sugerida a ocorrência da disseminação da bactéria através da rota pessoa a pessoa, embora também não se possa excluir uma fonte comum de infecção (ODERDA, 1999).

Foi sugerido que, fatores ambientais, podem ser mais importantes do que a transmissão intra-familiar em comunidades com prevalência muito elevada da infecção (mais de 80%), a taxa de infecção entre os contatos familiares da criança com infecção foi quase a mesma das que pertenciam a famílias não infectadas (SARKER et al., 1995).

Os estudos epidemiológicos evidenciaram que más condições sanitárias, ausência de suprimento de água e baixo nível educacional do chefe de família são outros fatores de risco para a infecção (GOTTRAND et al., 1992; HOLCOMBE et al., 1992; MCCALLION et al., 1995a; MENDALL et al., 1992; STAAT et al., 1996). Portanto, populações com piores condições

sócio-econômicas têm maior risco. Mesmo nos países desenvolvidos, a infecção é mais prevalente nas camadas menos favorecidas (GOTTRAND et al., 1992; GRAHAM et al., 1994).

Um fator que pode facilitar a disseminação do Hp é um trânsito intestinal rápido e/ou baixa acidez gástrica dos pacientes infectados. Hp viável foi cultivado das fezes de crianças com diarreia e de adultos com acloridria (THOMAS et al., 1992a).

Foi descrito um efeito protetor da IgA específica do leite materno (KEHRT et al., 1997). A prevalência da infecção parece ser menor nos lactentes amamentados ao seio, cujas mães são infectadas com o organismo (SARKER et al., 1995; SHERMAN et al., 2000).

Nos EUA, a infecção foi mais freqüente em negros e hispânicos (STAAT et al., 1996).

### **1.1.5 Prevalência da Infecção Hp**

Nos países em desenvolvimento, o Hp é adquirido muito precocemente na infância (HOLCOMBE et al., 1992; KEHRT et al., 1997; MCCALLION et al., 1995a; OLIVEIRA et al., 1994; PELSER et al., 1997). As maiores prevalências de infecção Hp em crianças ocorrem nos países em desenvolvimento, com picos entre os países africanos (OLIVEIRA et al., 1994). Nos países desenvolvidos, a prevalência em crianças varia de 9% (na

Inglaterra) a 24,8% (nos Estados Unidos) (OLIVEIRA et al., 1994; STAAT et al., 1996) (Tabela 1).

**Tabela 1 - Soroprevalência de infecção por H. Pylori em crianças e adolescentes de países desenvolvidos e em desenvolvimento**

País	Idade (anos)	Positividade (%)
França	0 - 10	3,5
	11 - 20	16,3
Bélgica	2 - 8	5,4
	8 - 14	13,4
Inglaterra	6 - 9	5,0
	15 - 20	9,0
Costa do Marfim	0 - 10	55,3
	11 - 20	75,0
Argélia	0 - 10	45,2
	11 - 20	73,0
Nigéria	5 - 9	82,0
	10 - 19	92,0
Gâmbia	0 - 5	31,4
Índia	0 - 9	60,0
	10 - 19	69,0
Tailândia	5 - 9	17,5
	10 - 15	50,0
Chile	1 - 3	25,5
	10 - 18	70,0

Fonte: Oliveira AMR, Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EN. Am J Gastroenterol 1994;89:2202-4.

Foi verificado em vários estudos epidemiológicos que a prevalência da infecção aumenta com a idade, tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento (BLECKER et al., 1993; BLECKER et al., 1994a; BOURKE et al., 1996; MENDALL et al., 1992; ODERDA et al., 1992; OLIVEIRA et al., 1994; PELSNER et al., 1997; STAAT et al., 1996). Esta

observação é devida a um “efeito coorte” (KUIPERS et al., 1993; MÉGRAUD, 1993; SHERMAN et al., 2000). Como a maioria das pessoas foi infectada quando criança, uma alta prevalência da infecção em idade mais avançada poderia ser explicada pelas taxas de infecção mais altas no passado. Em países desenvolvidos, as taxas anuais de infecção nos adultos é muito baixa (em torno de 0,5%) (GRAHAM et al., 1994; KUIPERS et al., 1993; MENDALL & NORTHFIELD, 1995).

A taxa de reinfecção em crianças, nos EUA, também é baixa. Em um estudo, foi de 2,4% por paciente ano (KATO et al., 1998). Nos diferentes países em desenvolvimento, houveram variadas taxas de reinfecção nos adultos, todas mais altas (cerca de 7%). Na verdade, estas taxas podem estar relacionadas à recrudescência da infecção em pacientes em que houve baixa efetividade do tratamento, e não à reinfecção (FELDMAN et al., 1997). As diferenças nas percentagens de reinfecção nos adultos não parecem ser muito maiores nos países em desenvolvimento, do que nos países desenvolvidos (FELDMAN et al., 1997).

A prevalência da infecção Hp nas crianças dos países do primeiro mundo tem diminuído, talvez pela menor contaminação ambiental, melhores condições de vida e saneamento, interferindo principalmente na transmissão fecal-oral (MENDALL & NORTHFIELD, 1995). Um estudo na Finlândia demonstrou uma queda na prevalência da infecção nos últimos 15 anos. Sugere que as pessoas foram infectadas com Hp antes da idade dos 20 anos. Justifica que o decréscimo é causado por um declínio da aquisição

nas “coortes de nascimento”, particularmente nas crianças e adolescentes menores de 20 anos (SIPPONEN et al., 1994).

Três estudos demonstraram a ocorrência de erradicação espontânea do Hp na criança, fato que não parece ocorrer no adulto (GUELRUD et al., 1994; KLEIN et al., 1994; PERRI et al. 1998). Foi verificado que a criança pode adquirir a infecção em idade muito precoce (aos seis meses), erradicar, e após ser reinfectedada (KLEIN et al., 1994). Há estudos que salientam, entretanto, a inexistência de risco aumentado no sentido de desenvolvimento de gastrite associada ao Hp, em recém-nascidos de mãe Hp positivas. Isto ocorre, ainda que o anticorpo IgG anti-Hp da mãe infectada cruze a barreira placentária e não seja protetor.

No Brasil, a prevalência de infecção por Hp em crianças, oscilou entre 22 e 54%. Os resultados dos estudos podem ser verificados na tabela 2.

**Tabela 2 - Prevalência de infecção por Hp em crianças e adolescentes no Brasil**

<b>Autor</b>	<b>Local</b>	<b>Pacientes N</b>	<b>Idade dos pacientes</b>	<b>Positividade N (%)</b>	<b>Método</b>
CARVALHO, 1990	Belo Horizonte	69	7 meses a 17 anos	31 (44,9)	Cultura (biópsia antral)
QUEIROZ et al., 1991a	Belo Horizonte	37	1 a 16 anos (9,2)	19 (51%)	Histologia (biópsia antral e corporal)
ROCHA et al., 1993	Belo Horizonte	65	0,5 a 17 anos (9)	35 (54%)	Sorologia por Imunofluorescência indireta
OLIVEIRA et al., 1994.	Belo Horizonte	249	1 mês a 18 anos	85 (34,1)	Sorologia
SOLARI et al., 1994	Rio de Janeiro	54	10 a 19 anos	20 (37)	Teste da urease, histologia (coloração HE, Steiner e Giemsa), cultura
FERREIRA et al., 1998	Porto Alegre	130	3 meses a 18 anos	29 (22)	Histologia (coloração HE-biópsia gástrica)

### 1.1.6 Métodos Diagnósticos

Existe uma grande variedade de testes para o diagnóstico do Hp, como pode ser verificado no Quadro 1. Há técnicas que demonstram a presença do microorganismo no tecido por exame histológico ou por microbiologia de cultura, que são evidências direta da presença do microorganismo, já as técnicas baseadas na característica da bactéria ou na resposta do sistema imunológico a sua presença são meios indiretos

(BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al., 1996). Até o momento, não foi definido um teste diagnóstico único ideal, pois todos os testes utilizados têm as suas limitações (BLECKER, 1996; BROW & PEURA, 1993). Em muitos casos, a acurácia do diagnóstico está na combinação dos testes (PEURA, 1995; THIJIS et al., 1996). A escolha do teste a ser utilizado baseia-se nas características de operabilidade dos vários testes e na situação clínica específica (PEURA, 1995).

Tanto o Grupo de Consenso Canadense com o Europeu, para o Estudo do Hp em crianças, contra-indicam a realização de teste de triagem para infecção por Hp em crianças com sintomas dispépticos (DRUMM et al., 2000; SHERMAN et al., 1999). As crianças devem ser investigados para Hp, somente quando seus sintomas forem suficientemente intensos que justifiquem os riscos da terapêutica (DRUMM et al., 2000). O exame endoscópico na criança continua sendo o exame mais acurado para o diagnóstico da infecção por Hp (DRUMM et al., 2000; GENTA & GRAHAM, 1999; GOLD, 1999; SHERMAN et al., 1999).

**INVASIVOS****Métodos diretos****Exame histológico de biópsias*****Colorações com prata***

Warthin-Starry

Steiner

Genta

Outras

***Colorações sem prata***

Hematoxilina e eosina

Giemsa

Diff-Quick

Gimenez

Acridine orange

Outras

**Esfregaços, escovados de amostras***Exame citológico**Coloração de Gram***Cultura****Reação em cadeia da polimerase (PCR)****Métodos indiretos****Teste da urease****NÃO-INVASIVOS****Métodos diretos****PCR na saliva, placa dentária ou fezes****Métodos indiretos****Sorologia****Testes respiratórios com C marcado****Deteção de imunoglobulina na saliva****Deteção imunoenzimática de antígenos Hp nas fezes****Quadro 1: Métodos diagnósticos para deteção do *Helicobacter Pylori***

### 1.1.6.1 Métodos invasivos

Podem ser relacionados como métodos invasivos, para o diagnóstico da infecção por Hp, a cultura, a histologia, o teste da urease e alguns dos métodos moleculares.

A cultura é um método muito específico no diagnóstico da infecção por Hp. É um método microbiológico e combina características bioquímicas e morfológicas na identificação do microorganismo (BROW & PEURA, 1993; LEUNG & SUNG, 1996). É, contudo, um método muito difícil de ser realizado e tem várias limitações (BUJANOVER ET AL., 1996; LÓPEZ-BREA et al., 1997; PEREIRA LIMA et al., 1995).

Na técnica da cultura, tecidos obtidos por biópsia gástrica são homogeneizados e colocados em placas com meios enriquecidos, e encubados em condições de microaerofilia. O Hp é identificado pela aparência da colônia, pela reação Gram-negativa, pela morfologia própria e pela reação bioquímica à urease, catalase e testes oxidase in vitro (BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al. 1996; LEUNG & SUNG, 1996).

Existem vários meios de cultura para o Hp. Os mais conhecidos são agar sangue e agar chocolate (BROW & PEURA, 1993). Em Belo Horizonte, foi testado um outro meio de cultura denominado meio de Belo Horizonte (QUEIROZ et al., 1987).

A cultura é um método com especificidade de 100% e sensibilidade de 77-92% (BROW & PEURA, 1993). Este método, em geral, tem sido utilizado em associação com outro método diagnóstico (ASHORN et al., 1993; CADRANEL et al., 1998; KALACH et al., 1998; PRIETO BOZANO et al., 1992; THUIS et al., 1996; VANDENPLAS et al., 1992).

O método também foi utilizado para cultura do Hp isolado de fezes humanas (BUJANOVER et al., 1996; THOMAS et al., 1992a). Há, entretanto, necessidade de maiores pesquisas para o uso de rotina da cultura do Hp nas fezes. O método detectou apenas 50% dos casos de colonização gástrica comprovada (BUJANOVER et al., 1996).

A cultura bacteriana tem a vantagem de ser o único método para a determinação da suscetibilidade do Hp a antibióticos (LEUNG & SUNG, 1996) e de prover um antibiograma, o que é muito importante em países onde a taxa de resistência do Hp aos antibióticos é alta (BUJANOVER et al., 1996). Esta é a utilização mais específica do método (BUJANOVER et al., 1996).

O exame histológico é um método diagnóstico direto e pode proporcionar informações sobre a morfologia tecidual. Além de ser um teste altamente sensível, tem a vantagem de os espécimes poderem ser reexaminados, usados com diferentes técnicas de coloração e preservados de modo que forneçam um registro permanente (GENTA & GRAHAM, 1999).

O Hp é Gram negativo e o tecido das biópsias gástricas pode ser usado para a coloração de Gram (BUJANOVER et al., 1996). Esta

coloração, contudo, foi quase abandonada, devido a sua baixa positividade (BUJANOVER et al., 1996). O microorganismo pode ser demonstrado, também, pelo corante Hematoxilina – Eosina (H-E) (BUJANOVER et al., 1996). Conquanto não exista um corante específico para o Hp, há dois métodos de coloração comuns que podem ser aplicados. O corante de prata Whartin-Starry é a técnica preferível (BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al., 1996), mas também pode ser utilizado o corante de Giemsa (BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al., 1996; LEUNG & SUNG, 1996; LÓPEZ-BREA et al., 1997). Existem outras técnicas para a identificação histológica do Hp, como a técnica de Gimenez (MCMULLEN et al., 1987), laranja de acridina que é um corante fluorescente (BROW & PEURA, 1993; GENTA & GRAHAM, 1999), os corantes Steiner e Genta, que são corantes com prata (GENTA & GRAHAM, 1999) e ainda outros menos usados (BROW & PEURA, 1993).

Ao lado dos testes histológicos regulares, há os métodos imunquímicos e imunofluorescentes. Estes exigem o uso de um microscópio fluorescente e de anticorpos fluorescentes, tornando o sistema mais caro, sem contribuir para maiores informações aos achados dos métodos comuns de histologia. Portanto, não são rotineiramente usados na maioria dos laboratórios (BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al., 1996; PEREIRA LIMA, 1993; PEREIRA LIMA et al., 1995).

Outra maneira de coletar material de mucosa gástrica é o escovado gástrico com citologia e esfregaço da mucosa gástrica (GENTA & GRAHAM,

1999). Este método envolve uma maior superfície gástrica e parece ser mais sensível quando a densidade gástrica do Hp é relativamente baixa (LÓPEZ-BREA et al., 1997).

A forma cocóide do Hp, uma forma latente da bactéria, não é cultivável (ENROTH et al., 1999; LEUNG & SUNG, 1996). A histologia também detecta a bactéria na sua forma latente (ENROTH et al., 1999; GENTA & GRAHAM, 1999; LEUNG & SUNG, 1996). Imunohistoquímica pode ser particularmente útil para a detecção das formas cocóides do Hp. Até o momento, porém, não há evidências que a detecção de formas cocóides tenha alguma utilidade clínica (GENTA & GRAHAM, 1999).

A sensibilidade do método histológico varia de 86,4 a 95% e a especificidade de 96,4 a 99 % nas crianças (SIM et al., 1995; SNYDER & ZANTEN, 1999). Os testes falso-negativos podem ser explicados pela distribuição irregular da bactéria na mucosa gástrica (LEUNG & SUNG, 1996).

Quando se obtém uma biópsia de mucosa gástrica, o teste da urease é o método mais simples e menos dispendioso para o diagnóstico (BUJANOVER et al., 1996). Fornece um resultado rápido, dentro de horas, ou mesmo de minutos (BUJANOVER et al., 1996).

O teste é baseado na característica do Hp de produzir urease (MCNULTY & WISE, 1985). A urease converte a uréia em amônia e bicarbonato, resultando em aumento no pH (Figura 2). Colocando um fragmento de biópsia gástrica em um meio ágar que contenha uréia e um

indicador de pH, a presença do Hp na biópsia pode ser determinada pela alteração da cor (MORRIS et al., 1986). Atualmente são utilizados “kits” comerciais, como o CLOtest (Delta West Bertley, Austrália), o teste CM (Pemmler pharma GmbH, Marburg, Alemanha) ou o GASTROteste (RS, Brasil). O teste de urease também pode ser preparado em laboratórios de patologia locais. São os chamados “kits caseiros” (CONTI-NIBALI et al., 1990; HARRIS & MISIEWICZ, 1996).

Com o CLOtest, 67% das infecções por Hp foram diagnosticadas dentro de 15 minutos, 77% após uma hora, 90%, até três horas após. Observou-se que, após 24 horas a sensibilidade foi de 100% em estudo com adultos (MORRIS et al., 1986).

A sensibilidade varia de 89 a 98%, na maioria dos estudos com adultos (BORROMEO et al., 1987; BROW & PEURA, 1993). A sensibilidade do teste de urease nas crianças variou de 44% a 96,6% e a especificidade oscilou entre 96,8% e 100% (ELITSUR, 1998; ELITSUR & NEACE, 1999; HELDENBERG et al., 1995; MADANI et al., 2000; SIM et al., 1995; SNYDER & ZANTEN, 1999; SOLARI et al., 1994).

A especificidade do teste de urease é comparável à da histologia, embora a sensibilidade seja um pouco mais baixa, mesmo nos pacientes adultos porque depende da densidade das bactérias. (BUJANOVER et al., 1996). Estudo realizado em São Paulo, com adultos, demonstrou uma sensibilidade de 86% e especificidade de 100%, para o teste de urease.

Neste estudo, a sensibilidade do teste de urease foi menor do que a do exame histológico, que foi de 92% (MORAIS et al., 1997).

Resultados falso negativos podem ocorrer, quando há baixo número de Hp na lâmina de biópsia (HARRIS & MISIEWICZ, 1996) São vistos mais freqüentemente na criança (CHONG et al., 1995). Também foi verificado resultados falso-positivos, embora ocasionalmente, com o teste da urease (CONTI-NIBALI et al., 1990). Estes, podem ocorrer devido à presença de outros organismos produtores de urease (espécies estreptocócicas e estafilocócicas) (HARRIS & MISIEWICZ, 1996).

Como o teste da urease é dependente da densidade da bactéria no tecido, é mais sensível quando realizado com fragmento de biópsia do antro gástrico (BROWN & PEURA, 1993). Recentemente, têm sido avaliados novos “kits” de teste de urease, mais rápidos, com uma hora de duração de leitura final. Estes testes fornecem resultados positivos por distintas gamas de cores, para diferentes níveis de pH, e melhoram, desta maneira, a acurácia do teste diminuindo os falso-negativos (ELITSUR, 1998; ELITSUR & NEACE, 1999; GENTA & GRAHAM, 1999). Com este teste rápido da urease, foi encontrada uma sensibilidade de 75% e especificidade de 98%, em criança (ELITSUR, 1998).

Muitos métodos moleculares têm sido aplicados no estudo da infecção por Hp (LÓPEZ-BREA et al., 1997). Isto ocorre com propósito diagnóstico, realizando a detecção do Hp em biópsias de mucosa gástrica; com propósitos epidemiológicos de espécimes não-gástricos; para tipificação

de isolados de um mesmo paciente ou de pacientes de uma mesma família; para diferenciação entre reinfecção, recidiva ou para detectar uma infecção mista (LÓPEZ-BREA et al., 1997).

Foram desenvolvidos vários métodos moleculares baseados em técnicas de hibridização ou de amplificação, particularmente úteis na confirmação da infecção, nos casos em que há dúvida diante da utilização de outros métodos (LÓPEZ-BREA et al., 1997).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um método direto no diagnóstico da infecção por Hp. Permite a detecção dos microorganismos, por meio de amplificação do ácido desoxirribonucleico (DNA), a partir de espécimes de biópsia gástrica, fezes ou saliva, suco gástrico ou placa dentária (BUJANOVER ET AL., 1996 ; GENTA & GRAHAM, 1999; LÓPEZ-BREA et al., 1997; SNYDER & ZANTEN, 1999). Este método não requer um tecido com um alto grau de contaminação (BUJANOVER et al, 1996; GENTA & GRAHAM, 1999; LÓPEZ-BREA et al., 1997; SNYDER & ZANTEN, 1999).

Há diversos protocolos para detectar uma grande variedade de genes Hp (LÓPEZ-BREA et al., 1997). A seleção do original (“primers”) a ser usado é muito importante para a obtenção de bons resultados. Um original utilizado é derivado da seqüência nucleotídica do gene urease A do Hp, outro original, é o nucleotídeo derivado do 16SrRNA do Hp (BUJANOVER et al., 1996; LÓPEZ-BREA et al., 1997). Estes originais são específicos a todas as cepas de Hp e não são detectados em outras espécies bacterianas, tornando a PCR altamente específica (BUJANOVER et al., 1996).

A PCR tem sensibilidade de 95% e especificidade de 100%. É mais sensível, quando comparada com o teste da urease, cultura e histologia (BUJANOVER et al., 1996; LEUNG & SUNG, 1996). Pode ocorrer reações falso-positivas, se procedimentos inadequados de limpeza e desinfecção dos endoscópios não forem utilizados, bem como se ocorrer a contaminação no laboratório (GENTA & GRAHAM, 1999; LEUNG & SUNG, 1996). A redução na sensibilidade pode ser devida à colonização em placa da bactéria na mucosa gástrica ou pela presença de inibidores do PCR (BUJANOVER et al., 1996).

Técnicas de PCR foram utilizadas para demonstração de Hp na placa dentária em crianças (BANATVALA et al., 1993). Não se sabe, porém se a presença do Hp na placa dentária é devido à colonização transitória ou é um achado mais permanente. Portanto, este método tem sido utilizado somente para pesquisa (BANATVALA et al., 1993). A realização de PCR requer métodos sofisticados de biologia molecular, laboratórios e “primers” apropriados, o que torna a sua realização muito dispendiosa (GENTA & GRAHAM, 1999). O método é mais utilizado como ferramenta para pesquisa, com pouca aplicabilidade clínica (GENTA & GRAHAM, 1999).

#### 1.1.6.2 Métodos não-invasivos

A sorologia e os testes respiratórios, são os métodos não-invasivos mais utilizados no diagnóstico da infecção por Hp.

A colonização da mucosa gástrica pelo Hp leva a uma resposta imune, e ao desenvolvimento de anticorpos da classe IgA, IgG e IgM. (LEUNG & SUNG, 1996). A determinação das elevações séricas destes anticorpos constitui o método sorológico (BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al., 1996; LEUNG & SUNG, 1996).

Os anticorpos do Hp podem ser detectados por aglutinação bacteriana, fixação do complemento e ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbant Assay*) (BROW & PEURA, 1993). Entre estes três métodos, o ELISA é o mais utilizado, porque é o mais sensível (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al., 1996; HARRIS & MISIEWICZ, 1996; LEUNG & SUNG, 1996; THIJS et al., 1996). O ELISA utiliza os anticorpos da classe IgG e IgA, mas o mais sensível e mais utilizado é o IgG (BUJANOVER et al., 1996; CRABTREE et al., 1991).

A detecção da IgM Hp-específica é útil para o diagnóstico de infecção recente pelo Hp (MARSHALL et al., 1985; MORRIS et al., 1986). Tem pouco valor, no entanto, no diagnóstico de infecção por Hp em crianças, pois tem uma sensibilidade muito baixa (BLECKER et al., 1995a; CRABTREE et al., 1991). Este método foi utilizado em estudo de recém-nascidos de mães infectadas por Hp, não demonstrando positividade, durante o primeiro ano de vida das crianças (BLECKER et al., 1994b).

A sorologia não deve ser usada como um teste diagnóstico primário, a menos que em combinação com outros testes (WEWER et al., 1994). É mais eficaz, isoladamente, para avaliações epidemiológicas ou triagens (ASHORN

et al., 1996; BEST et al., 1994; BLECKER & VANDENPLAS, 1992; BLECKER et al., 1993; DE GIACOMO et al. 1991; DORTA et al., 1999; FELDMAN & EVANS, 1995; HELDENBERG et al., 1995; HODGSON et al., 1995; HOLCOMBE et al., 1992; MITCHELL 1992a; PATEL et al., 1994; STAAT et al., 1996; VAN DER MEER et al., 1992; WEWER et al., 1994). Não é um bom teste para monitorar efeito imediato de tratamento antibacteriano (BROW & PEURA, 1993; DE GIACOMO et al., 1991).

Os relatos da sensibilidade e especificidade do método sorológico variam consideravelmente. É essencial que haja uma validação local do método, antes do seu uso (BRESLIN & O'MORAIN, 1997). Os fatores que afetam a acurácia do ELISA são a natureza da preparação do antígeno do Hp, a classe do anticorpo contra o antígeno no soro humano e o *cutoff* selecionado. (BUJANOVER et al., 1996; FELDMAN et al., 1997) O *cutoff* do teste é mais alto em adultos do que em crianças. Assim o resultado positivo aceito em adultos não é aplicável a crianças (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; BUJANOVER et al., 1996; CRABTREE et al., 1991). O ELISA usado para diagnosticar o Hp em crianças, portanto, deve ter sido padronizado com controles de soro provenientes de crianças (BUJANOVER et al., 1996; CRABTREE et al., 1991).

Em crianças, ainda não há uma padronização em relação a valores do *cutoff*, devido à ocorrência de diferenças nas cepas de Hp nas diversas áreas geográficas (FELDMAN et al., 1997). Para a elaboração do teste, há

necessidade de ser realizada seleção de antígeno de uma região específica, ou de um país (FELDMAN et al., 1997).

As crianças, diferentemente dos adultos, demonstram uma correlação entre a magnitude dos anticorpos IgG e a carga bacteriana ou a intensidade de histológica da gastrite (BUJANOVER et al., 1996).

No Brasil, em Belo Horizonte, em 1993, foi validado um teste sorológico para pesquisa de Hp em crianças. Este foi um teste de imunofluorescência indireto de determinação de anticorpos IgG anti-Hp utilizando cepas locais de Hp (ROCHA et al., 1993). Este mesmo método também foi utilizado em 1994, em um estudo de soroprevalência em crianças daquela cidade (OLIVEIRA et al., 1994).

Podem ocorrer resultados falso-negativos com o método sorológico, seja porque não há um único antígeno ao qual todos os indivíduos infectados reagem, ou porque existe enorme heterogeneidade na resposta imune à infecção com Hp entre os indivíduos (BRESLIN & O'MORAIN, 1997). Ocorrem resultados falso-positivos, quando: o paciente tiver realizado tratamento de erradicação previamente; houver uma imunoglobulina inespecífica ligada ao anticorpo; houver uma reação cruzada com outros anticorpos; em casos de gastrite atrófica (BRESLIN & O'MORAIN, 1997). Os níveis de anticorpos podem permanecer elevados por anos, após a erradicação ou resolução da infecção. Então, um teste positivo não necessariamente significa a existência de infecção, no momento de sua realização (SHERMAN et al., 1999).

Nos adultos, os testes não invasivos (Teste respiratório e Sorologia) foram considerados tão acurados quanto os testes invasivos (histologia e teste de urease), para determinar a infecção por Hp (CUTTLE et al., 1995). Nas crianças, devido à baixa sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos, há diminuição do seu poder em estabelecer a infecção por Hp (SHERMAN et al., 1999).

Anticorpos anti-Hp podem também ser encontrados na urina, na saliva e nas fezes. Há a possibilidade de realização da sua detecção, por testes ELISA (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; LÓPEZ-BREA et al., 1997; LUZZA et al., 1997; PATEL et al., 1994; SNYDER & ZANTEN, 1999). O teste ELISA na saliva é minimamente invasivo e já foi utilizado em estudo epidemiológico (PATEL et al., 1994). Estes testes (na urina e na saliva) poderiam ser úteis, particularmente em crianças, porém a sensibilidade e especificidade tende a ser mais baixa do que a dos testes no soro, o que limita o seu uso (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; LÓPEZ-BREA et al., 1997; SNYDER & ZANTEN, 1999). Resultados iniciais dos estudos que testaram o antígeno do Hp, nas fezes de pacientes, mostraram ser este um método efetivo (SNYDER & ZANTEN, 1999). O método, no entanto, compartilha com os outros testes não-invasivos uma importante limitação, que é a impossibilidade de medir a atividade da doença (SNYDER & ZANTEN, 1999).

O teste respiratório, como o teste da urease, é baseado na produção da urease pelo Hp. A uréia marcada com C-13 ou C-14, é administrada oralmente. Na presença do Hp, a uréia marcada é convertida em amônia e

bicarbonato, o qual tem o carbono marcado. O bicarbonato, após processo de adsorção na circulação, é excretado via pulmões, como CO<sub>2</sub>-13 ou CO<sub>2</sub>-14. O dióxido de carbono marcado pode ser detectado nas amostras de ar expirado, coletadas em um período de tempo após a ingestão da uréia (LEUNG & SUNG, 1996). O C-13 tem a vantagem de não ser radioativo e pode ser usado em crianças e mulheres grávidas (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; BROW & PEURA, 1993 BUJANOVER et al., 1996). O teste com C-14 pode ser usado em adultos e é um método mais acessível do que o teste com C-13 (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; BUJANOVER et al., 1996).

Atualmente, os métodos respiratórios são considerados os de escolha, após tratamento da infecção por Hp, na documentação da erradicação da bactéria, pois detectam a atividade da urease de todo o estômago e não requerem endoscopia (BUJANOVER et al., 1996; CASSWALL et al., 1998; LEUNG & SUNG, 1996; LÓPEZ-BREA et al., 1997; PEURA, 1995; SLOMIANSKI et al., 1995). Assim como com os outros testes, o controle com o teste respiratório deve ser feito somente após quatro semanas da realização de tratamento (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; KLEIN et al., 1996; LEUNG & SUNG, 1996).

Resultados falso-negativos podem ocorrer em pacientes que sofreram cirurgia gástrica e também devido ao rápido esvaziamento gástrico da uréia ingerida, ou, ainda, logo após o paciente ter recebido antibióticos, sais de bismuto ou bloqueadores de bomba de protons (BUJANOVER et al., 1996; LEUNG & SUNG, 1996). São possíveis resultados falso-positivos, quando

existem outras bactérias produtoras de urease no estômago ou por atividade de urease de bactérias orais (BUJANOVER et al., 1996). Isto pode ser evitado, não coletando a amostra demasiadamente cedo e enxaguando a boca (BUJANOVER et al., 1996).

A sensibilidade e especificidade dos testes respiratórios para detectar o Hp é maior do que 95% (KLEIN et al., 1994; LEUNG & SUNG, 1996; LÓPEZ-BREA et al., 1997) e é considerado o mais confiável dos testes não invasivos (BRESLIN & O'MORAIN, 1997; BUJANOVER et al., 1996; COHEN et al., 1999; CORVAGLIA et al., 1999). O teste respiratório também é bem aceitável para uso em estudos epidemiológicos de infecção por Hp (GOODMAN et al., 1996; KEHRT et al., 1997; KLEIN et al., 1994; SARKER et al., 1995).

Em crianças, o teste respiratório com C-13 pode ser utilizado, devendo-se calcular a dose da uréia com C-13 marcado a ser administrada e lembrar que o valor *cutoff* é menor do que o dos adultos (cerca de 3,5%, no lugar dos 5% dos adultos) (CADRANEL et al., 1998). O intervalo de tempo da coleta das amostras também é diferente daquele verificado com os adultos (CADRANEL et al., 1998). O teste pode ser tecnicamente mais difícil de ser realizado em crianças, particularmente naquelas muito pequenas (menores de dois anos de idade) (GOLD, 1999).

O teste respiratório com C-13 em crianças foi validado em alguns estudos (CADRANEL et al., 1998; CORVAGLIA et al., 1999; KALACH et al., 1998; KATO et al., 1998; VANDENPLAS et al., 1992) (Tabela 3). Foi

proposto, que a acurácia do teste em crianças está correlacionada à densidade bacteriana gástrica (GOLD, 1999; KALACH et al., 1998). Devido a todos estes fatores, e como o teste não está bem padronizado para o uso nestes pacientes, o teste respiratório tem tido uso limitado nas crianças (GOLD, 1999).

**Tabela 3 - Comparação de estudos de validação do teste respiratório com C-13 em crianças e adolescentes**

Autores (Ref.)	Sensib/ Especif	Alimento utilizado no teste	Padrão Ouro	Dose de Uréia-C13(mg)	Nível de "Cutoff" (delta13C‰)	Jejum	Tempo da coleta da amostra em minutos
VANDENPLAS et al., 1992	96% / 93%	Sorvete	Cultura de biópsia	2/Kg (máximo 100mg)	2,5	≥ 6hs	10,20,40, 60
KALACH et al., 1998	100% / 98,3%	Suco cítrico	Cultura de biópsia	75	3,44	Toda a noite	40
CADRANEL et al., 1998	95,7% / 95,2%	Sorvete	Histologia e cultura	2 / Kg	3,5	—	20
KATO et al., 1998	100% / 96,3%	Nenhum	Histologia ou cultura	3 / Kg (máximo 100mg)	4,5	> 2 hs	10,20,30,40
CORVAGLIA et al., 1999	98% / 96%	Sorvete	Histologia e cultura	2 / Kg (máximo 100mg)	3,5	—	20

"Cutoff" - Valor limite do teste; Sensibil - Sensibilidade; Especif - Especificidade; Uréia-C13-Uréia marcada com carbono13.

## 1.2 A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR

A gastrite endoscópica nodular é um diagnóstico endoscópico (ASHORN et al., 1994; BUJANOVER et al., 1990; CHONG et al., 1995; DE

GIACOMO et al., 1990; GANGA-ZANDZOU et al., 1999; KHAKOO et al., 1994; LUZZA et al., 1999; ODERDA et al., 1989; VANDENPLAS et al., 1992). Observa-se uma irregularidade de relevo mucoso, com aspecto semelhante ao de um calçamento de paralelepípedos. São micronódulos, que medem de um, à quatro mm de diâmetro, com superfície lisa, sem alteração de coloração, localizados predominantemente no antro gástrico (HASSALL & DIMMICK, 1991). Essa nodosidade é, geralmente, bem visível na inspeção direta endoscópica da mucosa do antro gástrico e foi observada entre 16 (HELDENBERG et al., 1995) e 84% (HASSALL & DIMMICK, 1991) das crianças com gastrite, Hp positivas. Em dois estudos, a prevalência encontrada foi de 100% das crianças com úlcera duodenal (HASSALL & DIMMICK, 1991; ISRAEL & HASSALL, 1993). O diagnóstico é estabelecido em estudos endoscópicos à macroscopia e pode estar associado à presença de folículos linfóides, no estudo histológico da mucosa gástrica (ANTONIOLI & ODZE, 1999; ARISTA-NASR et al., 1992; WYATT & RATHBONE, 1988). Acrescentamos o termo “endoscópica” à gastrite nodular, pois é o requerido pelo Sistema Sydney de classificação endoscópica das gastrites (DIXON et al., 1996).

Embora em princípio, se pensasse que a gastrite endoscópica nodular só ocorreria em crianças (ROSH et al., 1992), este aspecto foi também verificado em pacientes adultos (MITCHELL et al., 1993; ZERBIB et al., 1993). MITCHELL, em 1993, descreve 50% de nodosidade em crianças e apenas 15,6% em adultos com infecção por Hp (MITCHELL et al., 1993) e

ZERBIB et al. (1993), no mesmo ano relata a prevalência de 26,8% de gastrite endoscópica nodular em pacientes adultos Hp positivos.

Anteriormente à descoberta do Hp, em 1973, foi descrito por STONE (1973) um achado radiológico, que corresponde a esta alteração na mucosa gástrica, e foi denominado de “*état mammelonné*”. Em 1999, estudo radiológico com duplo contraste revelou uma nodosidade difusa no antro e fundo gástrico, que correspondeu, no exame endoscópico, à gastrite endoscópica nodular em paciente infectado por Hp (LEE et al., 1999).

O aspecto histológico da presença de folículo linfóide com centro germinativo, em uma mucosa gástrica inflamada, caracteriza o diagnóstico de gastrite folicular (ROBERT & WEINSTEIN, 1993). Vários patologistas estudaram este aspecto nas lâminas de pacientes com infecção por Hp e a prevalência encontrada variou de 18,2 a 100% nos pacientes infectados (ARISTA-NASR et al., 1992; GENTA et al., 1993; GENTA & HAMMER, 1994b; LADAS et al., 1999; ZAITOUN, 1995; ZERBIB et al., 1993). A presença de folículos linfóides, que normalmente não ocorre na mucosa gástrica, é freqüente em pacientes com infecção pelo Hp (GENTA et al., 1993; GENTA & HAMMER 1994b; EIDT & STOLTE, 1993; ZERBIB et al., 1993). Esta associação tem um valor preditivo para infecção por Hp de 96% (ZAITOUN, 1995). Os estudos específicos sobre gastrite folicular e infecção por Hp foram realizados em adultos (ARISTA-NASR et al., 1992; GENTA et al. 1993; GENTA HAMMER 1994b; LADAS et al., 1999; ZAITOUN, 1995; ZERBIB et al., 1993).

Foi verificado em crianças assintomáticas com infecção por Hp, não tratada após dois anos, a ocorrência de um aumento significativo da frequência de gastrite endoscópica nodular (de 11 para 80%) (GANGAZANDZOU et al., 1999). Há, no entanto, relato de desaparecimento da nodosidade antral com a erradicação do Hp (KATO et al., 1997). Com relação aos folículos linfóides na mucosa gástrica, após tratamento, houve primeiro um decréscimo do volume do folículo e depois, do número total. O número de folículos linfóides foi decrescendo lentamente, após um ano de tratamento da infecção por Hp, e não desapareceu completamente (GENTA et al., 1993). Posteriormente, CAMMAROTA et al. (1996b), refere que é possível se obter o desaparecimento do folículo linfóide, após o tratamento da infecção por Hp.

Tem sido de particular importância o estudo da gastrite folicular, pois pode prover uma base para o desenvolvimento de doença proliferativa gástrica, mais especificamente, do linfoma MALT (HERRERA-GOEPFERT et al., 1996; SORRENTINO et al., 1996; WOTHERSPOON et al., 1991).

### **1.2.1 Gastrites: Conceito**

O conceito de gastrite, do ponto de vista histológico, está bem definido. É a evidência microscópica de inflamação que afeta a mucosa gástrica, em resposta a um agente nocivo (DIXON et al., 1996; DIXON, 1999; DOHIL et al., 1999; PAULA CASTRO et al., 1991; ROWLAND et al.,

2000). Há infiltrado linfomonocitário e/ou de neutrófilos na lâmina própria, acompanhado ou não de alteração do epitélio de revestimento gástrico (MEIRELES FILHO & ANDRÉ, 1994; PAULA CASTRO & PASSOS, 1997). Quando as células inflamatórias predominantes são os neutrófilos, a gastrite é aguda. Já quando há predomínio de células mononucleares, a gastrite é crônica (PAULA CASTRO et al., 1991).

As gastrites têm um amplo espectro histopatológico e topográfico, levando a vários padrões de doenças já bem conhecidas (DIXON et al., 1996).

### **1.2.2 Classificação Histológica das Gastrites**

Até 1990, existiam várias classificações das gastrites. A descoberta do Hp e o emprego mais freqüente da gastroscopia tornou-as desatualizadas (PAULA CASTRO et al., 1991). Um grupo de especialistas reuniu-se durante o Congresso Mundial de Gastroenterologia, em Sydney, em 1990, para estabelecer as normas de uma classificação e graduação das gastrites. Foi, então, elaborada uma nova classificação, conhecida como Sistema Sydney (DIXON et al., 1996; MEIRELES FILHO & ANDRÉ, 1994; PAULA CASTRO et al., 1991).

O Sistema Sydney combina informações topográficas, morfológicas e etiológicas a partir de um esquema que possa ter reprodutibilidade e

utilidade para diagnósticos clínicos. Esta classificação das gastrites foi traduzida e modificada para a Língua Portuguesa para que fosse divulgada no nosso meio (PAULA CASTRO et al., 1991). Consiste basicamente de duas classificações interligadas: a histológica - referida como Divisão Histológica, e a endoscópica, - referida como Divisão Endoscópica.

O Sistema Sydney, na sua Divisão Histológica, procura normatizar os laudos dos patologistas. Obriga mencionar, além dos dados de morfologia, a etiopatogenia e a topografia das alterações histológicas (PAULA CASTRO et al., 1991). Estabelece que, no sumário morfológico e topográfico, isto é, o centro do laudo, a gastrite deve ser definida como aguda, crônica ou especial, como pode ser visto na figura 3. Esta classificação dá ênfase à topografia (gastrite do antro, gastrite do corpo e pangastrite).

Os termos morfológicos, no Sistema Sydney, são divididos em dois grupos, de acordo com a possibilidade de atribuição de graduação ou não. As variáveis passíveis de graduação são inflamação, atividade do processo, atrofia, metaplasia intestinal e presença de Hp.

*“a) A inflamação refere-se à presença e intensidade de células mononucleares na lâmina própria.*

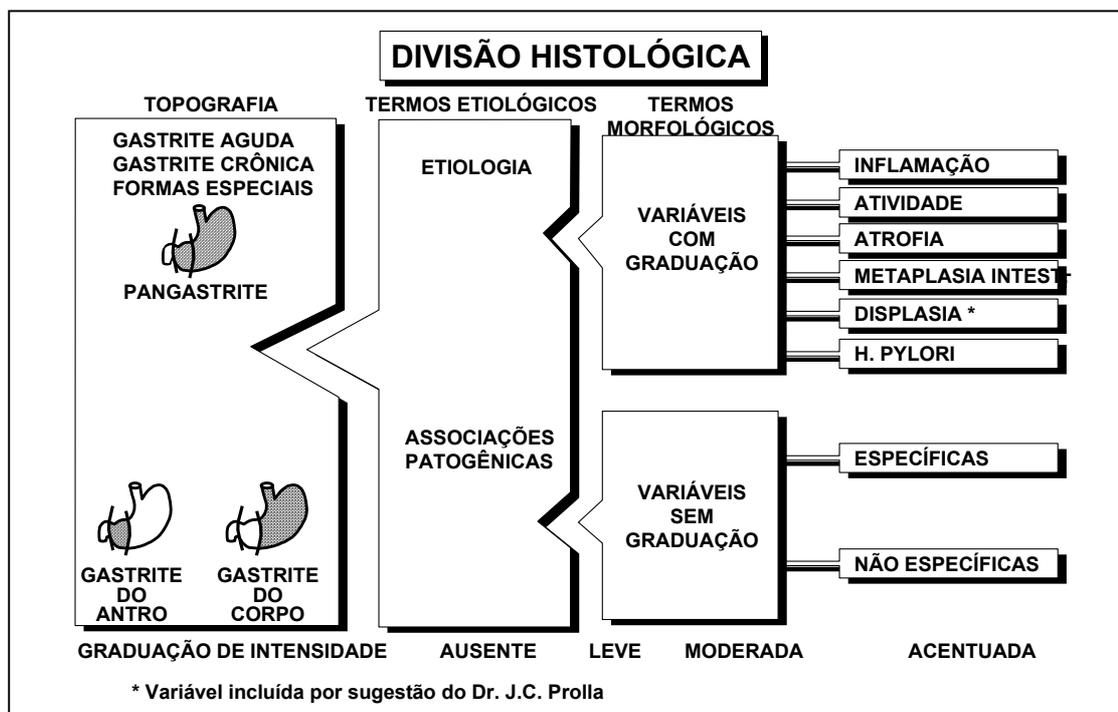
*b)Atividade do processo refere-se à presença de granulócitos neutrófilos.*

*c)Atrofia refere-se à perda de glândulas gástricas.*

*d)Metaplasia intestinal é graduada e poderá, a critério do patologista, ser referida como do tipo I, II, ou III.”*

O Hp deverá ser sempre pesquisado e a sua presença deve ser registrada. As variáveis não graduáveis podem ser específicas e não específicas. As alterações inespecíficas são: edema, erosões, fibrose, anormalidades vasculares, depleção de mucina, degeneração epitelial. As alterações específicas referem-se aos tipos especiais de gastrite; granulomatosa (Crohn, sífilis, tuberculose), eosinofílica, Ménétrier, por radiação, etc.

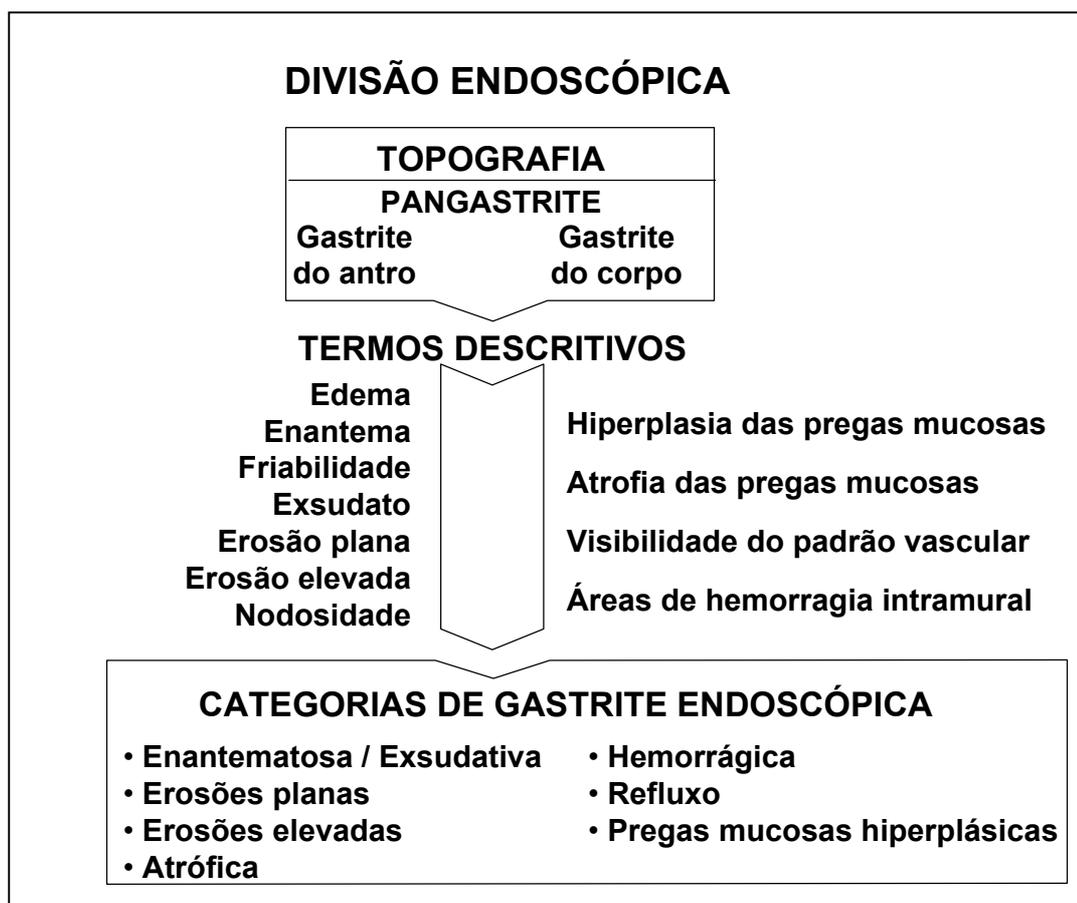
Esta classificação sofreu algumas críticas. Na Divisão Histológica, a crítica mais importante foi a de que, esta, não incluiu a gastrite atrófica multifocal, que é muito importante em relação ao adenocarcinoma gástrico (CORREA & YARDLEY, 1992). Prolla (PAULA CASTRO et al., 1991), já havia acrescentado uma variável, a displasia, quando da tradução do Sistema Sydney para a Língua Portuguesa (Figura 3).



**Figura 3: Classificação das gastrites - Sistema Sydney - Divisão Histológica**

## 1.2.2.1 Classificação endoscópica das gastrites

Mesmo reconhecendo que gastrite é uma entidade de diagnóstico fundamentalmente histológico, o grupo que elaborou o Sistema Sydney decidiu incluir na classificação das gastrites a chamada Gastrite Endoscópica. Pretendiam, desta maneira, estimular e facilitar a descrição dos aspectos endoscópicos de forma sistemática e realizar uma padronização para que os laudos endoscópicos pudessem ser correlacionados com aspectos histológicos. A divisão endoscópica do Sistema Sydney pode ser vista na figura 4.



**Figura 4: Sistema Sydney - Divisão Endoscópica**

Segundo o Sistema Sydney, o endoscopista deve mencionar no seu laudo a topografia das lesões (gastrite do antro, gastrite do corpo ou pangastrite) e fazer a descrição das lesões. Além disto, deve fazer a graduação das lesões, em leve, moderada ou acentuada. No seu laudo endoscópico, deve constar a categoria da gastrite endoscópica. Por exemplo:

- gastrite endoscópica enantematosa exsudativa;
- gastrite endoscópica com erosões planas;
- gastrite endoscópica hemorrágica, etc.

Enfatiza que sempre deve ser colocado o termo “gastrite endoscópica” nos laudos. A divisão endoscópica do Sistema Sydney também foi criticada, pois não há associação entre a maioria dos aspectos classificados como gastrite endoscópica com a gastrite histológica (BELAIR et al., 1997; DOHIL et al., 1999; DRUMM et al., 1987; KHAKOO et al., 1994; LAINE et al., 1995).

Quatro anos após a execução do Sistema Sydney, um grupo de 20 patologistas reuniu-se em Houston, Texas, para fazer uma reavaliação desta classificação. Foram mantidos os princípios gerais e as graduações do sistema original, mas, para a graduação, foi adicionada uma escala de analogia visual (Figura 5). O novo sistema, ainda, enfatizou a distinção entre estômago atrófico e não atrófico (DIXON et al., 1996).

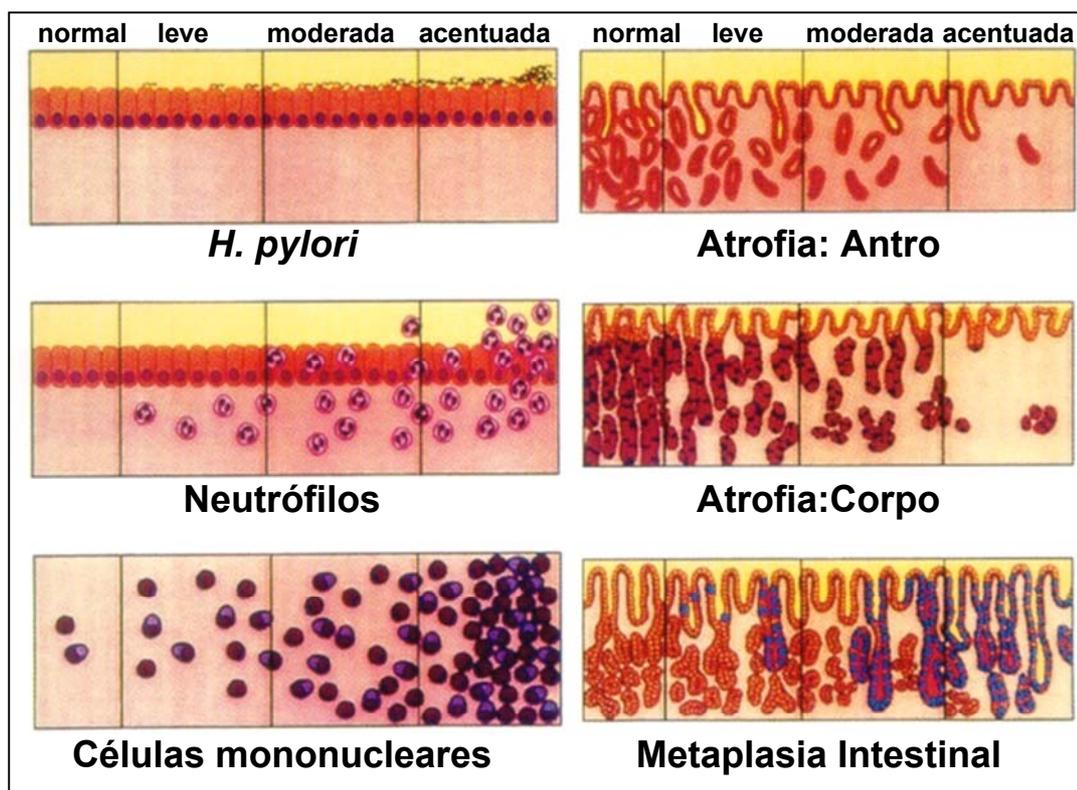
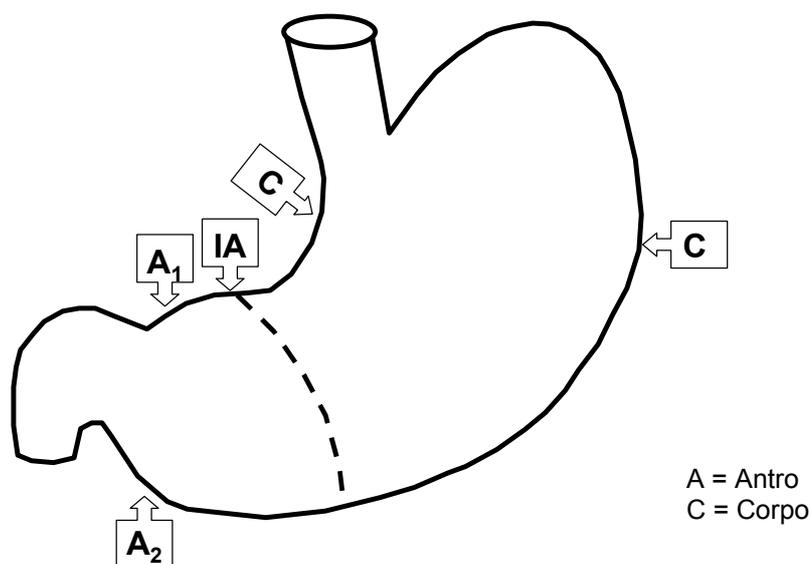


Figura 5: Escala de analogia visual do Sistema Sydney modificado

Com relação aos locais de biópsias, ficou estabelecido que devem ser coletados, no mínimo, cinco fragmentos de biópsias gástricas, duas do antro, duas do corpo e mais uma próximo à incisura angular (Figura 6). Esta última biópsia é necessária porque a atrofia e metaplasia intestinal são mais encontradas nesta localização (DIXON et al., 1996). Também, como foi demonstrado por GENTA et al. (1994a), é uma das áreas de maior densidade de Hp.



**Figura 6: Representação dos locais de coleta de biópsias gástricas**

Nesta classificação, foi especificado um padrão histológico de mucosa gástrica normal em adultos, facilitando o diagnóstico da inflamação crônica (DIXON et al., 1996).

Recentemente DOHIL et al. (1999) propõem uma classificação endoscópica das gastrites para utilização em pediatria. Referem que a utilidade do Sistema Sydney para o endoscopista pediátrico é limitada, porque o seu maior foco é graduar a intensidade da gastrite crônica, a atrofia e a metaplasia intestinal. Nas crianças, a atrofia e metaplasia intestinal ocorrem excepcionalmente (ANTONIOLI & ODZE, 1999; QUEIROZ et al., 1991b). Portanto, esta classificação é de maior interesse para os adultos do que para as crianças (DOHIL et al., 1999).

Considerando que o termo gastrite implica presença de células inflamatórias, gastropatia seria o melhor termo para a condição na qual a inflamação não é proeminente (DOHIL et al., 1999). Nas gastropatias, há freqüentemente anormalidades na mucosa, visíveis à endoscopia, com ou sem alterações histológicas (DOHIL et al., 1999).

A ausência de anormalidades endoscópicas em cerca de 50% das crianças com infecção por Hp (HASSALL & DIMMICK, 1991) e a natureza, em placas, da infecção e de linfomas MALT gástricos enfatizam a necessidade de realizar biópsias do antro, corpo e cárdia, como parte do exame endoscópico diagnóstico (DIXON, 1999; GENTA et al., 1994c; HASSALL et al., 1991).

ASHORN et al., em 1994, estudaram as médias de densidade celulares no antro e corpo gástrico, em uma amostra muito pequena de crianças saudáveis. Na verdade, ainda não está bem definido um padrão de normalidade histológico da mucosa gástrica na criança (DOHIL et al., 1999). Nos estudos realizados em crianças, geralmente são coletadas poucas biópsias, dificultando, assim, a definição quantitativa dos elementos celulares (DOHIL et al., 1999).

DOHIL et al. (1999) classificam as alterações da mucosa gástrica nas crianças, pela sua aparência endoscópica. Os termos endoscópicos devem ser descritivos e com graduação (leve, moderado, acentuado) e a localização deve ser mencionada (antro, corpo, fundo, cárdia).

Dividem em dois grupos: gastrite ou gastropatia erosiva e/ou hemorrágica e gastrite ou gastropatia não erosiva. Nesta classificação, cada alteração é descrita pela sua causa e por qualquer aspecto clínico, endoscópico e histológico. Na gastrite endoscópica não erosiva, como nos adultos, há pouca correlação entre a aparência endoscópica e os achados histológicos. O diagnóstico é quase sempre puramente histológico (DOHIL et al., 1999).

A gastrite linfocítica nesta classificação, sempre é mencionada vinculada à doença que a determina (DOHIL et al., 1999). É caracterizada pela infiltração intensa de linfócitos intraepiteliais na mucosa gástrica (MIETTINEM et al., 1995). Houve relato de associação da gastrite linfocítica com Hp e linfoma gástrico nos adultos (MIETTINEM et al., 1995). Alguns casos apresentaram um aspecto endoscópico típico da “gastrite varioliforme”, que são elevações nodulares com erosão, na mucosa do corpo gástrico (DE GIACOMO et al., 1994; DIXON et al., 1996).

Embora mais comum nos adultos, a gastrite linfocítica também ocorre em crianças, particularmente em pacientes com doença celíaca (ANTONIOLI & ODZE, 1999; DE GIACOMO et al., 1991). Pode ainda, estar associada com outras doenças que ocorrem na criança, como citomegalovirose, doença de Ménétrier e infecção por Hp (CAMMAROTA et al., 1996b; DE GIACOMO et al., 1994; DOHIL et al., 1999; ROBERT & WEINSTEIN, 1993).

### 1.2.2.2 A Gastrite por *Helicobacter Pylori*

Na gastrite por Hp, a intensidade da inflamação, assim como as doenças associadas, têm variações individuais e geográficas (DOHIL et al., 1999). Estudos com pacientes em países desenvolvidos, o infiltrado celular é freqüentemente de localização superficial, com poucos casos de inflamação acometendo toda a espessura da mucosa (DE GIACOMO et al. 1990; DRUMM, 1993; HASSALL & DIMMICK, 1991). O antro gástrico é envolvido em quase todos os casos de infecção Hp (ANTONIOLI & ODZE, 1999). O corpo não é biopsiado com freqüência. Quando biopsiado, verifica-se inflamação em 60% dos casos, sempre associada com gastrite antral (ANTONIOLI & ODZE, 1999). Particularmente em pacientes de países em desenvolvimento, uma gastrite moderada ou acentuada pode envolver todo o estômago, uma pangastrite (DOHIL et al., 1999; ZAITOUN, 1994). Nos adultos, em geral, a inflamação é mais intensa no antro, depois na cárdia e de menor intensidade no corpo (GENTA 1994a). A gastrite associada ao Hp, na maioria dos casos, é ativa, com marcado infiltrado polimorfonuclear (DIXON et al., 1996; DRUMM, 1993). A demonstração do microorganismo na mucosa foi quase sempre acompanhada de evidência de inflamação (BUJANOVER et al., 1996; DOHIL et al., 1999; GENTA 1994a). Verifica-se, na maioria dos casos, que a mais alta concentração da bactéria ocorre no antro gástrico (ANTONIOLI & ODZE, 1999; GENTA 1994a; ZAITOUN, 1994;).

Em crianças com gastrite crônica antral o Hp foi encontrado entre 49 e 94% dos casos (CARVALHO, 1990, 1994; COELHO, 1990; CZINN et al., 1986; DE GIACOMO et al., 1990; DRUMM et al., 1987; PRIETO BOZANO et al., 1992). O Hp não foi encontrado na mucosa gástrica de crianças com causas secundárias de gastrite, enquanto esteve presente na maioria das crianças com gastrite primária (DRUMM et al., 1987).

A infecção por Hp, como causa de gastrite crônica antral, teve confirmação em vários estudos em crianças (CARVALHO, 1990; CZINN et al., 1986; DRUMM et al., 1987; HASSALL & DIMMICK, 1991; HILL et al., 1986; ODERDA et al., 1989). Como ocorre nos adultos, é a maior causa de gastrite crônica ativa em crianças (ANTONIOLI & ODZE, 1999; DOHIL et al., 1999; DRUMM, 1993; DRUMM et al., 1987; HASSALL & DIMMICK, 1991). Os aspectos histológicos da gastrite por Hp, na criança, em geral, são similares aos aspectos nos adultos (ANTONIOLI & ODZE, 1999). Foram observadas, entretanto, algumas particularidades na criança.

Com relação à topografia, verifica-se que a gastrite difusa antral e a pangastrite são as mais freqüentemente encontradas nas crianças (DOHIL et al., 1999). O infiltrado inflamatório é de natureza mais crônica, com presença de células plasmáticas e linfócitos em número significativo, bem como poucas células polimorfonucleares (BUJANOVER et al., 1996; DRUMM, 1993; DRUMM et al., 1987; HASSALL & DIMMICK, 1991; MITCHELL et al., 1993). Diversos investigadores relataram casos de infecção por Hp, com exame histológico normal nas crianças. Estes casos

variaram de 6,4% a 44% (CADRANEL et al., 1986; ELITSUR, 1998; GOTTRAND et al., 1997; HILL et al., 1986; PRIETO BOZANO et al., 1992; SOLARI et al., 1994).

### 1.2.2.3 Gastrite por *Helicobacter Pylori* em crianças: sintomas

Existem dados conflitantes quanto à associação da gastrite por Hp e a dor abdominal, bem como em relação a outros sintomas gastrointestinais em crianças (BUJANOVER et al 1996). Foram realizados vários estudos em crianças com Dor Abdominal Crônica Recorrente (DACR). A prevalência da infecção por Hp encontrada nos pacientes com DACR foi: na Austrália 5,1% (HARDIKAR et al. 1996), na Irlanda 7,4% (GORMALLY et al., 1995), nos EUA 10% (FIEDOREK et al., 1992) e 17,5% (CHONG et al., 1995), na Dinamarca 16% (WEWER et al., 1994), na Irlanda do Norte 17,3% (MCCALLION et al., 1995b) e em Israel 54% (HELDENBERG et al).

Há alguns estudos demonstrando melhora sintomática da criança, após o tratamento de gastrite por Hp (DE GIACOMO et al., 1990; MAHONY et al., 1992). Embora alguns autores tenham sugerido esta associação (ASHORN et al., 1993; CHONG et al., 1995; HELDENBERG et al., 1995; TOLIA, 1995; WEWER et al., 1994), não há, ainda, dados suficientes para sustentar esta afirmação (FIEDOREK et al., 1992; GORMALLY et al., 1995; HARDIKAR et al. 1996; MCCALLION et al., 1995b; VAN DER MEER et al.,

1992). MACARTHUR et al., em 1995, em uma revisão de estudos, utilizou os critérios de HILL et al. (1986) para inferência causal. Encontrou uma fraca e inconsistente evidência para a associação de infecção por Hp e DACR (MACARTHUR et al., 1995). O mesmo autor, em 1999, revisou estudos caso-controles e ainda não encontrou evidência para a associação (MACARTHUR, 1999).

Foi verificada a ocorrência de sintomas de dor abdominal durante a fase aguda da infecção por Hp (MARSHALL et al., 1985; MORRIS & NICHOLSON, 1987). Como a infecção inicia, em geral, na infância, é esperado que ocorra com mais frequência uma infecção aguda nesta faixa etária, do que nos adultos. Alguns autores relataram a presença de dor abdominal em crianças na fase aguda da infecção por Hp (BLECKER et al., 1994c; FIEDORECK et al., 1992). Crianças com gastrite crônica por Hp, contudo, são frequentemente assintomáticas (DRUMM, 1993; GORMALLY & DRUMM, 1994; HARDIKAR et al. 1996).

Estudos em adultos não têm demonstrado relação definitiva entre Gastrite por Hp e sintomas. Embora uma recente metaanálise tenha apoiado que a gastrite por Hp seja um fator de risco para dispepsia não ulcerosa (JAAKKIMAINEN et al., 1999), ainda existem controvérsias. Em Porto Alegre, PEREIRA LIMA (1993) não observou diferença estatística na frequência de gastrite por Hp entre os controles e os dispépticos.

Há necessidade de realização de ensaios clínicos, bem desenhados, que demonstrem um ganho terapêutico do tratamento do Hp sobre placebo

nos pacientes com sintomas dispépticos (LABENZ & ROKKAS, 1997; MACARTHUR, 2000). Até o momento, permanece indeterminado se a gastrite por Hp é responsável pelos sintomas clínicos em crianças e adolescentes (SHERMAN et al., 2000).

#### 1.2.2.4 Afecções associadas à gastrite por Hp

As úlceras pépticas gastroduodenais, o adenocarcinoma gástrico e o linfoma gástrico são afecções que se associam com a gastrite por Hp.

O Hp coloniza a mucosa gástrica, no estômago ou em áreas de metaplasia gástrica (BUJANOVER et al., 1996; COELHO, 1990). A metaplasia gástrica pode ocorrer no esôfago, duodeno e divertículo de Meckel (BUJANOVER et al., 1996). A presença de metaplasia gástrica no duodeno foi o maior fator de risco para úlcera duodenal em crianças infectadas pelo Hp (GORMALLY et al., 1996).

Há forte evidência de associação da gastrite por Hp e úlcera duodenal na criança (MACARTHUR et al., 1995). De forma similar à verificada nos adultos (PAULA CASTRO et al., 1997), a gastrite por Hp foi encontrada entre 90 e 100% dos pacientes pediátricos com úlcera duodenal (BLECKER, 1996; DRUMM et al., 1987; MACARTHUR et al., 1995).

A prevalência da úlcera péptica na criança é muito baixa (BLECKER, 1996). A incidência exata é desconhecida. A maioria dos casos ocorre em

crianças com mais de 10 anos de idade (BUJANOVER et al., 1996; CARVALHO, 2000; DRUMM, 1993). Quase todas são de localização duodenal. Úlceras gástricas primárias são extremamente raras (BLECKER, 1996). Em geral, nas crianças, são mais freqüentes as úlceras gástricas secundárias (DRUMM, 1993; SHERMAN et al., 2000).

Há referência de que a infecção por Hp ocorre em 40% das úlceras gástricas (CARVALHO, 2000). Devido à sua baixa prevalência, no entanto, esta associação foi pouco estudada na criança (BLECKER, 1996). Nos adultos, o Hp é responsável por cerca de, 70 a 80% das úlceras gástricas (COELHO, 1990). Assim como já foi demonstrado no adulto, a úlcera duodenal, na criança, tem baixos índices de recidivas, se houver erradicação do Hp (BLECKER, 1996).

Recentemente, o Hp foi classificado em um grupo de carcinógenos, pela Organização Mundial de Saúde (DRUMM et al., 2000; SHERMAN et al., 2000). Há evidências cumulativas mostrando a relação da infecção por Hp, de longa duração, com atrofia gástrica, metaplasia intestinal e desenvolvimento de um adenocarcinoma nos adultos (SHERMAN et al., 2000). Até o momento, não houve relato de infecção por Hp, induzindo câncer gástrico em crianças (SHERMAN et al., 2000).

Foi verificada, por estudos epidemiológicos, uma associação de infecção por Hp e linfoma gástrico (COELHO, 1990; SHERMAN et al., 2000). O Hp também se associa à doença linfoproliferativa gástrica, mais especificamente, linfoma de células B de baixo grau ou linfoma do tecido

---

linfóide associado à mucosa (MALT) do estômago (BLECKER et al., 1995b; HERRERA-GOEPFERT et al., 1996; SHERMAN et al., 2000; SORRENTINO et al., 1996).

O linfoma MALT ocorreu ocasionalmente em crianças (SHERMAN et al., 2000). Em 1995, BLECKER (BLECKER et al., 1995b) relatam o primeiro caso de criança com Linfoma MALT de baixo grau, que regrediu após tratamento da infecção pelo Hp. Há relato também desta ocorrência em alguns pacientes adultos. Em um, houve recidiva da infecção por Hp e do linfoma MALT (COELHO, 1990).

## 2 JUSTIFICATIVA

Um dos últimos passos na investigação da criança, com dor abdominal crônica, é a realização de endoscopia digestiva alta. Embora não esteja bem esclarecido se a gastrite por Hp é causa de sintomas, esta deve ser sempre investigada quando se realiza o procedimento. Para o endoscopista é útil o achado de um sinal endoscópico da infecção.

Alguns estudos, na literatura mundial, tentaram verificar a associação de aspectos encontrados na endoscopia digestiva alta, com a gastrite por Hp (BELAIR et al., 1997; LAINE et al., 1995). Embora um aspecto de *área gastricae* proeminente (ou aspecto de mosaico da mucosa), que ocorre mais no corpo e no fundo gástrico, tenha sido associado à gastrite por Hp, a nodosidade na mucosa gástrica (ou gastrite endoscópica nodular) foi o achado mais reprodutível e específico (LAINE et al., 1995).

Há alguns estudos, na literatura pediátrica, que verificaram a associação da gastrite endoscópica nodular e da gastrite folicular, com a infecção por Hp. Estes estudos podem ser observados na tabela 4. Somente um destes estudos, o de PIETRO BOZANO et al., em 1993, foi delineado

para a abordagem específica da gastrite endoscópica nodular e infecção por Hp. Recentemente, entretanto, ELITSUR et al. (2000) questionaram a acurácia da nodosidade gástrica, como um sinal de inflamação associada à infecção por Hp.

Concluimos, que, sendo este, o único aspecto endoscópico que poderia predizer a gastrite por Hp, deveria ser melhor estudado. No Brasil, até o momento, não encontramos estudo específico de gastrite endoscópica nodular.

Pretendemos, com este estudo, evidenciar as características da infecção por Hp e da gastrite por Hp na criança, no nosso meio, e ampliar os conhecimentos de um diagnóstico endoscópico, o de gastrite endoscópica nodular.

**Tabela 4 - Gastrite endoscópica nodular e folicular em crianças e adolescentes com infecção por *helicobacter pylori***

AUTOR/ANO/LOCAL (Ref.)	Pacientes N	Idade (média)	Indicações para a Endoscopia	H. pylori positivos	Biópsias N (local)	Coloração (biópsias)	Gastrite endoscópica nodular*	Gastrite Folicular
DE GIACOMO et al. 1990, Itália	189	5 a 18 (12 anos)	Diferentes indicações	23 (12%)	4 (antro)	H-E Giemsa	43% Hp+ 4% Hp-	43% Hp+ 0 % Hp-
PRIETO BOZANO et al., 1992, Espanha	270	0,8 a 20 anos (9,1 anos)	Dor abdominal > 2 semanas	91 (33,7%)	2 (antro)	H-E PAS Giemsa	67% Hp+ 11,1% Hp-	63,9% Hp+ 6,6% Hp-
PRIETO BOZANO et al., 1993, Espanha	330	2,9 a 20 (9,8 anos)	Dor abdominal epigástrica > 2 semanas	115 (34,8%)	2 (antro)	H-E PAS	70,4% Hp+ 11,3% Hp	50,4% Hp+ 67,9% nos c/Gast.Nod
MITCHELL et al., 1993, Austrália	227	6 meses a 18 anos	Queixas G-I	32 (14%)	2 (antro) 2 (corpo)	H-E Giemsa	50% Hp+ 0,5% Hp-	
LAMIREAU et al., 1995, França	130	3 a 18 (12 anos)	Dor abdominal	30 (23%)	4 (antro e fundo)	H-E Giemsa	26,6% Hp+ 0 % Hp -	
LUZZA et al., 1999, Itália	127	0,75 a 17,8 anos (9,4 anos)	DACR em 57% e diferentes indicações	64 (50,3%)	1 (antro) 1 (corpo)	H-E Giemsa	45,3% Hp+ 1,5% Hp-	61% Hp+ 19% Hp-

\*Todos apresentavam associações significativas (  $P < 0,001$ ); N = Tamanho da amostra; N (local)= Número e local de biópsias coletadas; Hp + = Presença de infecção por Hp; Hp - = Ausência de infecção por Hp; Idade = Idade dos pacientes em anos; (média) = Média de idade dos pacientes estudados; >= mais que; G-I = Gastrointestinais; H-E = Hematoxilina-eosina; PAS = Ácido Periódico de Schiff.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

- Estudar a associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a gastrite endoscópica nodular, em crianças com dor abdominal crônica.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Estimar a prevalência da infecção por Hp, em crianças com dor abdominal crônica;

- Estudar a relação entre a prevalência da infecção por Hp e da gastrite endoscópica nodular, com as faixas etárias das crianças;

- Verificar o desempenho diagnóstico do teste da urease para a infecção por Hp em pacientes com dor abdominal crônica;

- 
- Verificar o desempenho diagnóstico do sinal endoscópico de nodosidade gástrica, para a infecção por Hp, em pacientes com dor abdominal crônica;
  - Verificar o desempenho diagnóstico do teste da urease combinado com a gastrite endoscópica nodular no diagnóstico da infecção por Hp;
  - Avaliar a relação entre o aspecto macroscópico de gastrite endoscópica nodular e o microscópico de gastrite folicular;
  - Verificar a associação da infecção por Hp com a gastrite crônica ativa;
  - Avaliar a associação da densidade de Hp com a gastrite crônica ativa e com a gastrite endoscópica nodular;
  - Verificar a correlação entre a gastrite endoscópica nodular e a intensidade da gastrite, no exame histológico.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi realizado um estudo transversal, em uma amostra de crianças com dor abdominal crônica, sendo que o fator em estudo foi a infecção por Hp e o desfecho, a Gastrite endoscópica nodular.

### **4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no Hospital da Criança Conceição e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 10 de setembro de 1997 a 10 de setembro de 1999.

### 4.3 TAMANHO CALCULADO DA AMOSTRA

Em um estudo no Rio Grande do Sul, a prevalência da infecção por Hp em crianças e adolescentes foi de 22% (FERREIRA et al., 1998). No resto do país, oscilou entre 34 e 54% (Tabela 2) A gastrite endoscópica nodular, nos estudos, revela uma prevalência muito variada. Variou de 26,6 a 70,4%, nas crianças Hp positivas, e de 0 a 11,3%, nas crianças Hp negativas como pode ser observado na tabela 4.

Foi realizado o cálculo da amostra, fazendo-se uma estimativa de gastrite endoscópica nodular, em pacientes com infecção por Hp de 30% e, de 10%, em pacientes sem infecção por Hp. Obteve-se uma razão de não exposto (sem infecção por Hp) para exposto (com infecção por Hp) de 3:1. Considerando um intervalo de confiança de 95% e um poder de estudo de 80%, a amostra calculada foi de 132 pacientes sem infecção por Hp e 44 pacientes com infecção por Hp.

### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS PACIENTES

Foram selecionadas, para participar do estudo, crianças de um a 12 anos de idade, de ambos os sexos, com dor abdominal crônica e com indicação para a realização da endoscopia digestiva alta. A dor abdominal é caracterizada como crônica, quando está presente por um período mínimo

de três meses e/ou, durante este período, houve, no mínimo, três episódios de dor (APLEY, 1977). Os critérios para a realização do procedimento endoscópico estão descritos no Quadro 2.

Foi elaborado um termo de consentimento informado, que pode ser visto no Anexo A. Somente participaram do estudo as crianças cujos pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento.

#### **4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PACIENTES**

Foram excluídos do estudo os pacientes com:

- presença de contra-indicação para a realização do procedimento endoscópico (Quadro 3);
- uso de antibiótico e/ou bismuto, de bloqueadores H2 e de bomba de prótons, nos 30 dias anteriores ao procedimento;
- uso de anti-inflamatório e ácido acetil-salicílico (AAS), nos três dias anteriores ao procedimento;
- pacientes que estavam recebendo imunossupressores e/ou drogas quimioterápicas;
- pacientes com história de imunodeficiência e/ou com deficiência nas imunoglobulinas séricas;
- pacientes com suspeita de Doença Celíaca.

- perda ponderal;
- falha no crescimento;
- dor de localização epigástrica;
- dor associada à náusea ou vômitos recorrentes;
- dor que desperta a criança à noite;
- anemia resistente ao tratamento;
- padrão escalonado da dor;
- hematêmese;
- história familiar de úlcera péptica;
- radiografias de esôfago, estômago e duodeno anormais, porém não diagnósticas.

Fonte: ANTONSON, 1994; BENARROCH & COLIN, 1994; MEWS & SINATRA, 1993.

**Quadro 2: Critérios para endoscopia digestiva alta em crianças com dor abdominal crônica**

- perfuração de vísceras ocas;
- choque;
- comprometimento respiratório grave;
- lesão grave da hipofaringe ou medula cervical;
- inoperabilidade do paciente devido a problemas sistêmicos;
- contra- indicação para a sedação ou anestesia geral.

Fonte: ANTONSON, 1994; BENARROCH & COLIN, 1994; DIAS DA SILVA & MILWARD, 1994.

**Quadro 3: Contra-indicações para a endoscopia digestiva alta**

## 4.6 FLUXOGRAMA

Todos os pacientes foram avaliados no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica, de ambos os hospitais. Vinham encaminhados do Ambulatório de Pediatria Geral, para investigação de dor abdominal crônica. Após a avaliação clínica e investigação inicial, permaneciam no estudo os que apresentavam os critérios para realização de endoscopia digestiva alta (Quadro 2). Foram coletados dados sobre características demográficas e sócio culturais dos pacientes e de seus pais, e foi realizado o preenchimento do protocolo 1 (Anexo B).

### 4.6.1 Endoscopia Digestiva Alta

As endoscopias foram realizadas no bloco cirúrgico do Hospital da Criança Conceição e no Centro Cirúrgico Ambulatorial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Para a realização do procedimento, os pacientes eram anestesiados ou sedados, pelas equipes de anestesistas de ambos os hospitais.

Todos os procedimentos endoscópicos foram realizados pela autora do estudo. Foi utilizado um fibroendoscópio da marca Olympus GIF tipo E (diâmetro externo de 9,8 mm e canal de biópsia com 2,8mm) e/ ou o

videoendoscópio, da marca Olympus, modelo GIF 130 (diâmetro externo de 9,5 mm e canal de biópsia com 2,8mm), com videoprocessador, modelo EVIS CV 100. Os fragmentos de biópsia foram retirados com pinças, da marca Olympus, modelo FB-25K.

O fibroendoscópio e as pinças de biópsia eram limpos e desinfetados com glutaraldeído a 2%, por 10 minutos, entre os exames, para evitar a contaminação entre os pacientes.

Foram coletados seis fragmentos de biópsia gástrica: dois fragmentos do antro gástrico, 2 a 3 cm do piloro (um da pequena curvatura distal e outro da grande curvatura distal); dois do corpo (um da pequena e outro da grande curvatura); e um próximo da incisura angular, para o estudo histológico, conforme o requerido pelo Sistema Sydney modificado em Houston em 1994 (DIXON et al., 1996). Um sexto fragmento do antro gástrico foi coletado para a realização de teste de urease.

Os fragmentos eram colocados diretamente em frascos com formalina a 10%, sem colocação em papel filtro.

Era realizado o diagnóstico endoscópico e registrados no protocolo 2 (Anexo C). O diagnóstico de gastrite endoscópica nodular era feito, quando encontrado o aspecto descrito anteriormente, de elevações nodulariformes na mucosa gástrica.

#### 4.6.2 Teste de Urease

Um fragmento do antro gástrico era colocado no gel da placa de GASTROtest, logo após a sua retirada, para realização de Teste Rápido da Urease (MCNULTY & WISE, 1985). O GASTROtest (RS, Brasil) consiste em pequena porção de ágar de Christensen modificado e um indicador de pH montado à semelhança do CLO test (Delta West Bertley, Austrália). O resultado era lido de uma até 24 horas após, e registrado no protocolo 2.

#### 4.6.3 Estudo Histológico

Os fragmentos de biópsia gástrica, obtidos conforme descrito no item 4.6.1 eram encaminhados, para diagnóstico histológico.

As lâminas das biópsias eram examinadas, sem conhecimento dos dados endoscópicos ou clínicos dos pacientes (protocolo 3) (Anexo D). Era realizado o diagnóstico da presença do Hp nas lâminas (coradas com Hematoxilina-Eosina e Giemsa) e da gastrite. As gastrites eram classificadas conforme o Sistema Sydney modificado (DIXON et al., 1996). O diagnóstico de folículos linfóides somente era registrado, quando encontrado um folículo bem formado com a presença de centro germinativo.

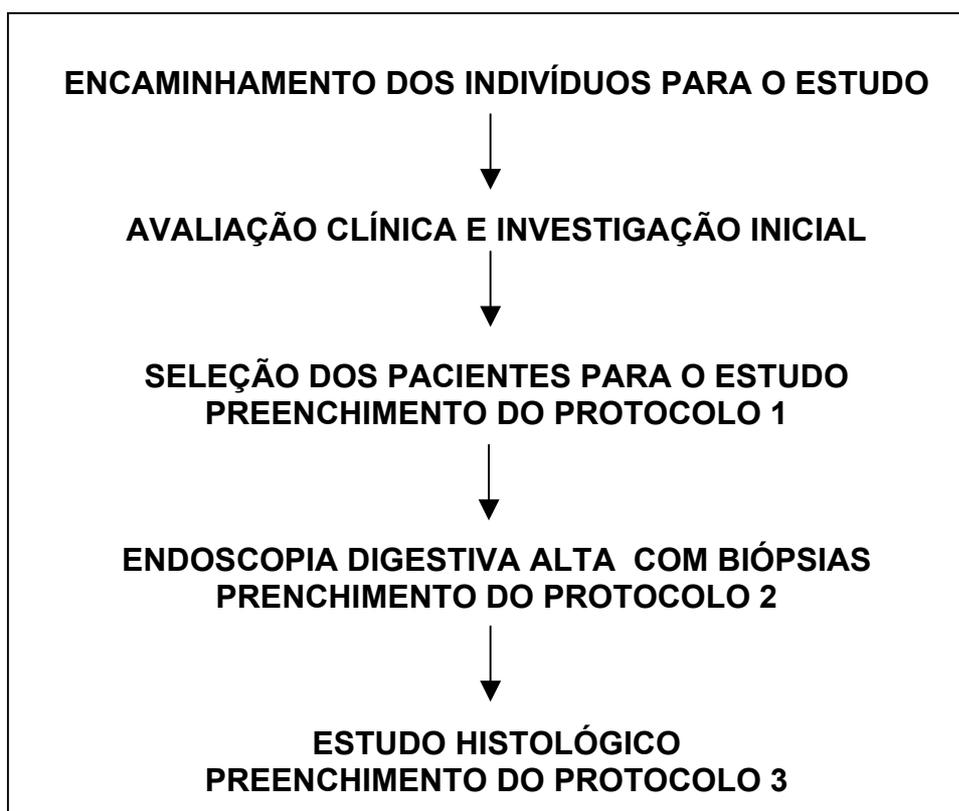


Figura 7: Fluxograma

#### 4.7 VARIÁVEIS EM ESTUDO

As variáveis consideradas neste estudo foram:

1. Dados demográficos: Idade, sexo, procedência.
2. Aspecto endoscópico de nodosidades na mucosa gástrica (gastrite endoscópica nodular).
3. Teste de urease.
4. Presença de Hp no exame histológico (antro e/ou corpo).
5. Presença de folículos linfóides no exame histológico (gastrite folicular).

6. Grau de inflamação da gastrite no exame histológico (antro e/ou corpo).
7. Grau de atividade da gastrite no exame histológico (antro e/ou corpo).
8. Densidade de HP no exame histológico (antro e/ou corpo).
9. Escore das gastrites.

As variáveis fundamentais foram: presença de infecção por Hp (fator em estudo/exposição), e Gastrite endoscópica nodular (desfecho). A infecção por Hp foi caracterizada pela presença da bactéria no estudo histológico e a gastrite endoscópica nodular, pela presença de nodosidades na mucosa gástrica.

#### **4.8 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

O banco de dados da pesquisa foi elaborado e armazenado no programa Epi Info versão 6 (DOS/Microsoft).

Inicialmente foram obtidas tabelas de frequência para todas as variáveis no banco de dados. Variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão, e na presença de assimetria, através de mediana e amplitude interquartílica. Variáveis categóricas foram descritas através de percentuais.

Na comparação dos grupos, utilizamos tabelas de contingências com sua significância determinada através do teste de qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Adicionalmente, calculamos a razão de prevalência (RP) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na análise específica entre o escore de intensidade da gastrite e da gastrite endoscópica nodular, usamos o coeficiente de correlação linear de Pearson.

O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram analisados e processados com o auxílio dos programas SPSS for Windows versão 8.0 e Epi Info, versão 6 .

#### **4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto de pesquisa foi aprovado sob o número 97145, em 5/09/97, pela Comissão Científica e pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS-Brasil). O projeto também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição, sob o número 24/2000 (RS-Brasil).

## **5 RESULTADOS**

A amostra total era constituída de 213 crianças. A análise do banco de dados revelou ausência de dados completos (protocolo 4) de 11 pacientes. Em relação ao uso de medicamentos, foram retirados do estudo cinco pacientes por estarem em uso de AAS nos três dias anteriores ao procedimento. O mesmo ocorreu com nove pacientes, por uso de bloqueador H2, nos 30 dias anteriores ao procedimento, conforme os nossos critérios de exclusão. Portanto, a amostra final foi constituída de 185 pacientes.

### **5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA ESTUDADA**

#### **5.1.1 Características Demográficas**

A idade das crianças apresentou média  $6,9 \pm dp$  de 2,99 anos (amplitude: um a 12 anos). Das 185 crianças estudadas, 94 (50,8%) eram do sexo masculino e 91 (noventa e uma) (49,2%), do sexo feminino. As

crianças eram procedentes de Porto Alegre ou de cidades da grande Porto Alegre.

### 5.1.2 Características Sócioeconômicas e Culturais

A renda familiar das crianças variou de 120 a 2000 reais, mediana (P25 – P75) de 500 reais (320 – 715). A renda familiar foi abaixo de 1000 reais em 79,4% dos pacientes estudados. O suprimento de água era da rede pública, na residência de 161 (87%) pacientes, e 155 (83%) possuíam rede de esgoto no domicílio.

A escolaridade dos pais das crianças pode ser observada na Tabela 5. Entre as mães dos pacientes, 80,6% possuíam até primeiro grau completo (ensino fundamental). Já 81,6 % dos pais das crianças tinham cursado até primeiro grau completo.

As peças nos domicílios das crianças variaram de duas a 10. O número de pessoas na casa oscilou entre dois e nove. O índice de aglomeração por peças da casa variou de 0,4 a 2,5, com média  $0,9 \pm 0,3$ .

**Tabela 5 - Escolaridade dos pais**

	f	%
<b>Escolaridade da mãe</b>		
Analfabeta	2	1,1
Primeiro grau incompleto	116	62,7
Primeiro grau completo	31	16,8
Segundo grau	35	18,9
Superior	1	0,5
Total	185	100
<b>Escolaridade do pai</b>		
Analfabeto	4	2,2
Primeiro grau incompleto	104	56,2
Primeiro grau completo	43	23,2
Segundo grau	27	14,6
Superior	1	0,5
Total	179	96,7

### 5.1.3 Frequência das Manifestações Associadas à Dor Abdominal

Conforme os critérios para realização de endoscopia digestiva alta (Quadro 2), as crianças estudadas apresentavam dor abdominal crônica, com as manifestações descritas na Tabela 6. Alguns pacientes apresentavam mais de uma manifestação associada. Em três crianças

(1,6%), o critério para a indicação da endoscopia digestiva foi um exame radiológico do esôfago, estômago e duodeno anormal, porém não diagnóstico. Observa-se que a dor de localização epigástrica e a presença de náuseas e vômitos foram os sintomas de ocorrência mais freqüente, concomitantes à dor abdominal crônica. Estes sintomas foram observados em mais de 60% das crianças estudadas.

**Tabela 6 – Freqüência das manifestações concomitantes à dor abdominal crônica e das características da dor.**

<b>Manifestações</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Náuseas e Vômitos	115	62,2
Localização epigástrica	111	60,3
Despertar à noite	74	40,0
História familiar de úlcera péptica	32	17,3
Padrão escalonado	24	13,0
Perda ponderal	21	11,4
Anemia ferropriva resistente ao tratamento	15	8,1
Hematêmese	11	5,9
Falha de crescimento	0	0

### 5.1.4 Diagnósticos Endoscópicos

Verificou-se uma grande prevalência de exames endoscópicos normais à macroscopia (78,9%). A alteração endoscópica mais freqüentemente encontrada foi a presença de nodosidades gástricas no antro, seguidas de enantema. Os outros diagnósticos endoscópicos tiveram uma prevalência pouco expressiva, como se pode observar na Tabela 7.

**Tabela 7 - Diagnósticos endoscópicos descritivos das alterações gástricas**

<b>Diagnósticos endoscópicos</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Normal	146	78,9
Nodosidades gástricas no antro	24	13,0
Enantema no antro e/ou corpo gástrico	9	4,9
Úlcera gástrica	2	1,1
Anel pré-pilórico	2	1,1
Erosão no antro gástrico	1	0,5
Estrias enantematosas no fundo gástrico	1	0,5
Total	185	100,0

## 5.2 A INFECÇÃO POR HP

### 5.2.1 Prevalência da Infecção por Hp

A infecção por Hp foi caracterizada pela presença de Hp nas lâminas de biópsias gástricas. Ocorreu em 50 das 185 crianças (27%) (IC 95%: 20,8 – 34,0).

Na infecção por Hp, os graus de densidade de bactérias no estudo histológico podem ser verificados na Tabela 8. Observou-se que nos 50 pacientes com infecção por Hp, a densidade foi leve em 23 pacientes, moderada em 12 pacientes e acentuada em 15 pacientes.

**Tabela 8 - Infecção por Hp e grau de densidade da bactéria no estudo histológico**

<b>Graus de densidade do Hp</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Ausência de Hp	135	73,0
Leve	23	12,4
Moderada	12	6,5
Acentuada	15	8,1
Total	185	100,0

### 5.2.2 Diagnósticos Endoscópicos nos Pacientes Hp Positivos

Nos pacientes com infecção por Hp, ocorreu alteração à endoscopia em 25 de 50 pacientes (50%). O único paciente que apresentou erosão gástrica ao exame endoscópico era portador de infecção por Hp (100%). Das alterações encontradas, a presença de nodosidades gástricas foi a mais freqüente. A infecção por Hp ocorreu em 91,6% dos pacientes com diagnóstico de gastrite endoscópica nodular ao exame endoscópico e em 22,2%. dos que apresentavam enantema (Tabela 9).

**Tabela 9 - Infecção por Hp segundo diagnósticos endoscópicos descritivos**

Diagnósticos endoscópicos	N	Infecção por Hp	
		f	%
Normal	146	25	17,1
Nodosidades gástricas	24	22	91,6
Enantema no antro e/ou corpo gástrico	9	2	22,2
Úlcera gástrica	2	0	0
Anel pré-pilórico	2	0	0
Erosões gástricas	1	1	100,0
Estrias enantematosas no fundo gástrico	1	0	0
<b>Total</b>	<b>185</b>	<b>50</b>	<b>27,0</b>

### 5.2.3 Características Demográficas das Crianças com Infecção por Hp

Não foi encontrada diferença importante entre os sexos das crianças. A infecção por Hp ocorreu em 26 de 94 (27,6%) pacientes do sexo masculino e em 24 de 91 (26,4%) pacientes do sexo feminino.

As idades dos pacientes estudados foram estratificadas em quatro grupos: de um a três anos, de quatro a seis, de sete a nove anos e de 10 a 12 anos. Houve um aumento estatisticamente significativo com relação às idades das crianças, conforme demonstrado na Tabela 10. A infecção por Hp ocorreu com uma frequência reduzida em menores de quatro anos (14,3%), apresentando, a partir dessa faixa etária, um aumento gradativo.

**Tabela 10 -Prevalência da infecção por Hp, segundo as faixas etárias das crianças**

Faixa etária	n	Hp positivos		RP	IC 95%
		f	%		
1 a 3 anos	35	5	14,3	-	
4 a 6 anos	58	14	24,1	1,7	0,7 a 4,3
7 a 9 anos	48	15	31,3	2,2	0,9 a 5,4
10 a 12 anos	44	16	36,4	2,6	1,0 a 6,3
Total	185	50			

$\chi^2$  para tendência linear = 5,35 ( P = 0,021)

### 5.2.4 Teste de Urease

O teste de urease foi realizado em 176 pacientes da amostra, verificando-se suas medidas para o diagnóstico de infecção por Hp. O teste demonstrou uma alta especificidade (94,5%), mas não foi muito sensível (60,4%). O valor do teste, para prever a infecção por Hp foi de 80,5%. Os resultados podem ser apreciados na Tabela 11.

**Tabela 11 - Medidas de desempenho para o teste da urease no diagnóstico da infecção por Hp**

Teste de urease	Infecção por Hp		
	presente	ausente	total
positivo	29	7	36
negativo	19	121	146
total	48	128	176

**S = 60,4% E = 94,5% VPP = 80,5% VPN = 83%**

### 5.2.5 A Gastrite por Hp

Pode-se observar uma forte associação entre infecção por Hp e gastrite crônica ativa, fazendo com que a ocorrência de gastrite seja bem mais elevada entre os pacientes com infecção (48,0%) do que entre os não infectados (4,4%) (Tabela 12).

**Tabela 12 - Associação entre infecção por Hp e gastrite crônica ativa**

Infecção por Hp	Gastrite crônica ativa		
	n	f	%
Presente	50	24	48,0
Ausente	135	6	4,4
Total	185	30	16,2

$$\chi^2 = 47,8 (P < 0,001); RP = 10,8 (IC 95\% : 4,7 a 24,9)$$

Com relação aos graus de densidade de Hp verificados no exame histológico, observou-se que a gastrite crônica ativa teve um aumento de prevalência, conforme acentuação da densidade bacteriana. Na Tabela 13, pode-se verificar a tendência linear significativa da gastrite crônica ativa em relação aos graus de densidade de Hp. Houve um nítido aumento das razões de prevalência da gastrite crônica ativa, do grau leve ao acentuado de densidade de Hp.

**Tabela 13 - Prevalência da gastrite crônica ativa, segundo densidade de Hp**

Densidade de Hp	Gastrite crônica ativa			RP	IC 95%
	n	f	%		
Ausente	135	6	4,4	-	
Leve	23	3	13,0	2,9	(0,8 a 10,9)
Moderada	12	8	66,7	15,0	(6,2 a 36,1)
Acentuada	15	13	86,7	19,5	(8,7 a 43,7)
Total	185	30	100,0		

$$\chi^2 \text{ p/tendência linear} = 84,8 (P < 0,001)$$

### 5.3 A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR

#### 5.3.1 Prevalência da Gastrite Endoscópica Nodular

A prevalência da gastrite endoscópica nodular, na amostra estudada, foi de 13% (IC 95%: 8,5 a 18,7). Foi encontrada no exame endoscópico de 24 de 185 pacientes. Não houve diferença significativa entre o sexo dos pacientes, 10 dos 24 pacientes eram do sexo feminino (41,7%) e 14 do sexo masculino (58,3%).

Na Tabela 14, é apresentada a relação entre presença de nodosidades (gastrite endoscópica nodular) e faixa etária dos pacientes. Observa-se um claro aumento na prevalência da gastrite endoscópica nodular à medida em que progredem as faixas etárias. Esta associação seguiu uma tendência linear estatisticamente significativa, sendo que crianças na faixa etária de 10 a 12 anos apresentavam uma prevalência de gastrite endoscópica nodular de aproximadamente 20 vezes àquela de crianças abaixo de quatro anos.

**Tabela 14 - Prevalência da gastrite endoscópica nodular, segundo as faixas etárias das crianças**

Faixa etária	Gastrite endoscópica nodular			RP*	IC 95%
	n	f	%		
1 a 3 anos	35	0	0	-	-
4 a 6 anos	58	4	6,9	5,5	0,3 a 99,0
7 a 9 anos	48	8	16,7	12,5	0,7 a 209,5
10 a 12 anos	44	12	27,3	20,0	1,2 a 785,2
Total	185	24			

\* RP baseada em correção de Agresti.  $\chi^2$  p/ tendência linear = 15,4 (P<0,001)

### 5.3.2 Associação da Gastrite Nodular com a Infecção por Hp

A ocorrência de gastrite endoscópica nodular foi bem mais elevada em pacientes com Hp (44%), do que entre aqueles livres da infecção (1,5%). Assim, observou-se uma associação de magnitude muito forte, levando a uma razão de prevalência de aproximadamente 30 vezes, como pode ser visto na Tabela 15. Adicionalmente, medidas de desempenho diagnóstico da gastrite endoscópica nodular para infecção por Hp são apresentadas na base desta Tabela. Pode-se ver que a presença de nodosidades (gastrite endoscópica nodular) apresenta baixa sensibilidade, mas com uma elevada especificidade.

**Tabela 15 - Gastrite endoscópica nodular, sua associação e desempenho diagnóstico para a infecção por Hp**

Infecção por Hp	Gastrite endoscópica nodular		
	n	f	%
Presente	50	22	44,0
Ausente	135	2	1,5
Total	185	24	13,0

$\chi^2 = 54,72$  (P<0,001); RP = 29,7 ( IC 95%: 7,3 a 121,7)

Sensibilidade = 44,0%; Especificidade = 98,5%; VPP = 91,7%; VPN = 82,5%

Observa-se, na Tabela 16, o importante aumento de prevalência da gastrite endoscópica nodular, conforme a acentuação dos graus de densidade de Hp, com uma tendência linear significativa. À medida em que aumenta a densidade bacteriana, aumenta a presença de gastrite endoscópica nodular.

**Tabela 16 - Prevalência da gastrite endoscópica nodular, segundo densidade de Hp**

Densidade de Hp	Gastrite endoscópica nodular			RP	IC 95%
	n	f	%		
Ausente	135	2	1,5	-	
Leve	23	6	26,1	17,6	3,8 a 82,0
Moderada	12	6	50,0	33,8	7,6 a 149,4
Acentuada	15	10	66,7	45,0	10,9 a 186,4

$\chi^2$  p/ tendência linear =71,5 (P<0,001)

### 5.3.3 Sensibilidade e Especificidade da Gastrite Endoscópica Nodular, Combinadas com o Teste de Urease, no Diagnóstico da Infecção por Hp

A medida de desempenho combinado do teste de urease e da gastrite endoscópica nodular no diagnóstico da infecção por Hp, está especificada na Tabela 17. Quando se realizou a combinação dos dois, verificou-se um aumento da especificidade, com relação aos testes separados, para 100%. Se o teste da urease e a presença de nodosidades gástricas combinados, forem positivos, têm um valor de 100% para predizer a infecção por Hp.

**Tabela 17 -Medida de desempenho combinado do teste de urease e da gastrite endoscópica nodular no diagnóstico da infecção por Hp**

Gastrite endoscópica nodular e teste de urease	Infecção por HP		
	presente	ausente	total
Positivo	17	-	17
Negativo	32	135	167
Total	49	135	184

Sensibilidade = 34,7%; Especificidade = 100%; VPP = 100%; VPN = 80,8%

### 5.3.4 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Gastrite Folicular

O aspecto de nodosidades no antro gástrico, verificado ao exame endoscópico dos pacientes (gastrite endoscópica nodular) teve associação estatisticamente significativa com a presença de folículos linfóides ao exame histológico (gastrite folicular). Verificou-se a presença de gastrite endoscópica nodular em 50% dos pacientes, com presença de folículos linfóides no exame histológico. A presença de nodosidades gástricas ao exame endoscópico ocorreu em apenas 7,5% dos pacientes sem gastrite folicular, como pode ser observado na Tabela 18.

**Tabela 18 - Associação entre a gastrite folicular e gastrite endoscópica nodular**

Folículos linfóides	Gastrite endoscópica nodular		
	n	f	%
Presente	24	12	50,0
Ausente	161	12	7,5
Total	185	24	13,0

$$\chi^2 = 29,8 ( P < 0,001 ); RP = 6,7 ( IC 95\%: 3,4 a 13,2)$$

### 5.3.5 Associação da Gastrite Nodular com a Gastrite Crônica Ativa

Realizando o estudo histológico da gastrite por Hp, verificou-se que houve uma associação forte e significativa da gastrite endoscópica nodular com a gastrite crônica ativa. Conforme está demonstrado na Tabela 19, a gastrite endoscópica nodular ocorreu em 50% dos pacientes com gastrite crônica ativa, mas somente em 5,8% dos pacientes que não apresentavam atividade.

**Tabela 19 - Associação entre a gastrite crônica ativa e gastrite endoscópica nodular**

Gastrite crônica ativa	Gastrite endoscópica nodular		
	n	f	%
Presente	30	15	50,0%
Ausente	155	9	5,8%
Total	185	24	

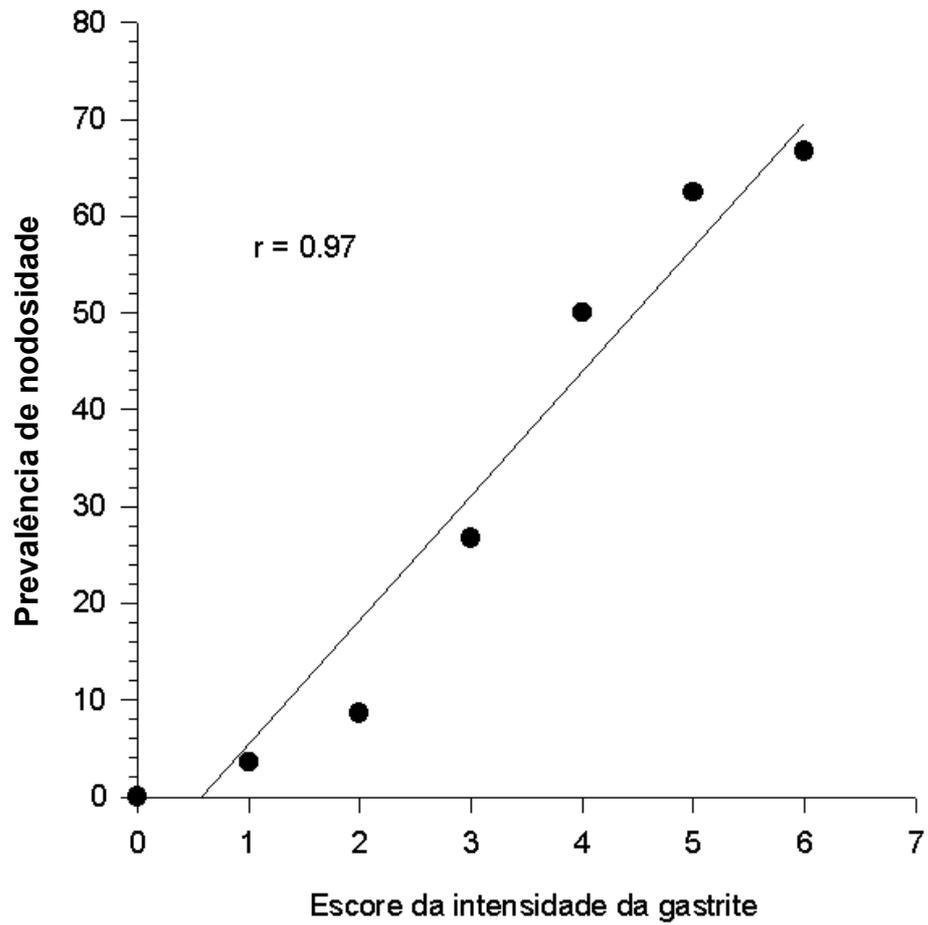
Teste exato de Fisher  $P < 0,001$ ; RP = 8,6 (IC95%: 4,2 a 17,8)

### 5.3.6 Correlação Entre Gastrite Endoscópica Nodular e a Intensidade da Gastrite no Exame Histológico

A gastrite foi quantificada de acordo com um escore derivado da classificação de Sydney. Um escore final (variação de zero até seis) foi calculado com a soma dos achados histopatológicos (inflamação, atividade, metaplasia e atrofia). Entre os resultados do antro e do corpo gástrico, foi utilizado o de maior grau, para o escore. Foram somados os seguintes escores: ausente = zero, leve = um, moderado = dois, acentuado = três (Anexo D).

A prevalência de nodosidades no antro gástrico, à endoscopia, em relação ao grau de intensidade da gastrite, pode ser vista na Figura 8.

Houve correlação significativa entre a presença de gastrite endoscópica nodular e o grau de intensidade da gastrite no exame histológico. Foi ausente no escore zero; 3,6% no escore um; 8,6% no escore dois; 26,7% no escore três; 50% no escore quatro; 62,5% no escore cinco e 66,7% no escore seis. O coeficiente de correlação de Pearson foi de 0,97,  $P < 0,001$ .



**Figura 8: Gráfico demonstrando a correlação entre intensidade da gastrite no exame histológico e gastrite endoscópica nodular**

## **6 DISCUSSÃO**

### **6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA ESTUDADA**

Um dos aspectos a serem abordados, quanto à amostragem, envolve os critérios para exclusão de alguns pacientes. Fizeram parte dos nossos critérios de exclusão do estudo os pacientes que estivessem recebendo antibióticos, bloqueador de bomba de prótons, ou bloqueador H<sub>2</sub>, no mês anterior ao procedimento endoscópico, na tentativa de diminuir a ocorrência de resultados falso-negativos no exame histológico e teste de urease. Isto em função do fato de que todos os métodos diagnósticos da infecção por Hp, baseados em biópsias gástricas, podem ter resultados falso negativos dentro do período de uma semana, após o paciente ter recebido inibidores de bomba de prótons, antibióticos ou bismuto, pois a bactéria pode migrar para porções mais altas do estômago (HARRIS & MISIEWICZ, 1996). Além disto, alguns antibióticos podem levar a uma supressão transitória do Hp (MARSHALL, 1993).

Estiveram também excluídos do estudo os pacientes que receberam antiinflamatórios não esteróides (AINES) ou ácido acetil salicílico (AAS), nos três dias anteriores ao exame endoscópico. Desejávamos, com isso, evitar alterações macroscópicas da gastrite secundária, que pode ocorrer com o uso destes medicamentos. Foi verificado, em indivíduos voluntários sadios, que o dano máximo na mucosa gástrica, ocorreu dentro das primeiras 24 horas do uso dos antiinflamatórios (RAUWS & TYTGAT, 1997). O uso dos AINES e AAS pode provocar lesões gástricas superficiais, vistas ao exame endoscópico, como estrias hiperemiadas e/ou erosões na mucosa, ou provocar úlceras (ZATERKA & EISIG, 1997). As alterações gástricas desaparecem, logo após a retirada do medicamento (ROWLAND et al., 2000).

Os pacientes com doença celíaca também não participaram da amostragem, para eliminar um fator de confusão. Nestes pacientes, pode ocorrer a presença de folículos linfóides na mucosa gástrica. Estes folículos linfóides foram demonstrados em 45% de pacientes adultos com doença celíaca. Destes, 61,5% não tinham infecção por Hp (CAMMAROTA et al., 1996a). CAMMAROTA et al. (1996a) acreditam que a doença celíaca pode predispor ao desenvolvimento de folículos linfóides na mucosa gástrica.

Também não fizeram parte da pesquisa os imunodeficientes. É sabido que os pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) têm freqüentemente manifestações gástricas, por infecções oportunistas e também neoplasias (SEIDMAN & RUSSO, 2000). Nos portadores adultos,

tem sido observado aumento do número de neoplasias gastrointestinais. O sarcoma de Kaposi é o mais comum, e a segunda neoplasia mais freqüente é o linfoma (SEIDMAN & RUSSO, 2000). Tentamos, desta maneira, eliminar outro fator que poderia ser de confusão, pelo achado de alterações do sistema linfóide. Pacientes com deficiência da imunoglobulinas séricas, assim como os que estavam recebendo drogas imunossupressoras e/ou quimioterápicas, não entraram no estudo, pela possível resposta alterada à infecção.

Quanto à caracterização da amostra, propriamente dita, podemos destacar que ela foi constituída de crianças de famílias com baixa renda, na sua maioria. Essas famílias contaram, entretanto, com um nível de saneamento que parece ser adequado, conquanto na maioria das residências havia suprimento de água da rede pública, e também possuíam rede de esgoto. Em mais da metade da amostra, os pais das crianças possuíam um grau de escolaridade muito baixa, até o primeiro grau incompleto. Mais de 80% tinham escolaridade até o primeiro grau completo, como pode ser visto na Tabela 5. Não havia um índice de aglomeração de pessoas muito grande nos domicílios das crianças estudadas, já que a média de pessoas por peças da casa foi de  $0,9 \pm 0,3$ .

Estes dados foram avaliados, pois são fatores de risco para a infecção por Hp, como já foi visto no item 1.1.4. As crianças que participaram do estudo possuíam alguns dos fatores de risco para a infecção por Hp: a baixa renda familiar e o baixo nível de escolaridade dos pais.

Todas as crianças estudadas apresentavam quadro clínico de dor abdominal crônica e preenchiam os critérios para a realização de endoscopia digestiva, como pode ser observado na Tabela 6. A amostra foi constituída somente por crianças até os 12 anos de idade, com média de sete anos. A maioria dos estudos realizados não só no Brasil, como nos outros países, tinham amostras de crianças e adolescentes, como pode ser verificado nas Tabelas 1, 2 e 20.

## 6.2 A INFECÇÃO POR HP

A infecção por Hp pode ser diagnosticada por vários métodos, como já foi visto no item 1.1.6. O método de cultura seria o “padrão ouro” para o diagnóstico, por se tratar de uma infecção bacteriana. Para o diagnóstico da infecção por Hp, contudo, este teste requer cuidados muito especiais. Isto faz com que seja muito difícil sua realização, limitando seu uso (GENTA & GRAHAM, 1999; PEREIRA LIMA, 1993).

O procedimento, além de ser tecnicamente difícil, consome tempo, levando geralmente três a seis dias para as bactérias crescerem (BUJANOVER et al, 1996). Além disto, mesmo em laboratórios experientes, a taxa de isolamento é de somente 75% a 90%, levando a uma menor sensibilidade do teste (BUJANOVER et al, 1996, HARRIS & MISIEWICZ, 1996). O transporte da biópsia da sala de endoscopia para o laboratório de

microbiologia tem de ser feito em condições apropriadas (LÓPEZ-BREA et al.; 1997; ROWLAND et al., 2000). O material biopsiado para cultura deve ser mantido úmido em uma quantidade mínima de soro fisiológico e colocado em placa dentro duas horas da obtenção (BUJANOVER et al., 1996). Pode haver muitas falhas no crescimento do Hp na cultura, devido a várias condições: 1) cultura de parte do espécime que não contém a bactéria (devido à distribuição irregular do microorganismo na mucosa gástrica); 2) ingestão de anestésico tópico ou dimeticona, durante a endoscopia; 3) contaminação da pinça de biópsia com glutaraldeído ou com outra bactéria; 4) uso recente de antibióticos ou antagonistas do H2 (BROW & PEURA, 1993; BUJANOVER et al, 1996). Por estes motivos, o método não foi utilizado na presente pesquisa.

Na infecção por Hp, a histologia é o método mais freqüentemente utilizado como “padrão ouro” para o diagnóstico, pois permite uma padronização e fornece um registro objetivo e permanente da presença ou não da bactéria (BRESLIN & O’MORAIN, 1997; FAIGEL et al., 1996; FELDMAN & EVANS, 1995; GENTA & GRAHAM, 1999; GOLD, 1999; LEUNG & SUNG, 1996; LÓPEZ-BREA et al., 1997; PEREIRA LIMA et al., 1995; WEINSTEIN 1993). É o exame de escolha, quando se quer avaliar também outros parâmetros da infecção por Hp, como a presença de inflamação, folículos linfóides, metaplasia intestinal, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) etc. (BUJANOVER et al., 1996; GOLD, 1999; LÓPEZ-BREA et al., 1997; PEREIRA LIMA et al., 1995; WEINSTEIN, 1993).

O exame endoscópico associado ao exame histológico da mucosa gástrica, na criança, é considerado o mais acurado para o diagnóstico da infecção por Hp (DRUMM et al., 2000; GENTA & GRAHAM, 1999; GOLD, 1999; SHERMAN et al., 1999).

A aparência do Hp nos espécimes histológicos é a de um bacilo espiralado com 3,0 por 0,5 micro M, adjacente ao epitélio gástrico (LEUNG & SUNG, 1996). O organismo pode ser encontrado no gel mucoso, na superfície mucosa e dentro das fovéolas das glândulas gástricas. Tem uma distribuição irregular na mucosa gástrica.(LEUNG & SUNG, 1996; WARREN & MARSHALL, 1983).

O microorganismo pode ser demonstrado pelo corante hematoxilina – eosina, (BUJANOVER et al., 1996), mas há a necessidade de complementação com outra técnica de coloração (BOURKE et al., 1996). Embora os corantes com prata sejam preferíveis (BROWN & PEURA, 1993; BUJANOVER et al., 1996), devido ao seu custo e às demandas técnicas, estes têm sido preteridos. O corante de Giemsa, menos dispendioso, foi considerado como equivalente em qualidade ao corante de prata e tem sido muito utilizado (BROWN & PEURA, 1996; BUJANOVER, REIF & YAHAV, 1996 ; CADRANEL et al., 1998; CRABTREE et al., 1991; GOTTRAND et al., 1992; HELDENBERG et al., 1995; KATO et al., 1998; LEUNG & SUNG, 1996; LÓPEZ-BREA, 1997; ODERDA et al., 1989; PEREIRA LIMA, 1993; PRIETO BOZANO et al., 1992; SHAMALY et al., 2000; SIM et al., 1995; THUIS et al., 1996). Mesmo quando não há a verificação da presença da

bactéria, o exame histopatológico ainda tem uma vantagem adicional, pois permite a verificação dos outros aspectos da gastrite por Hp (GENTA & GRAHAM, 1999). Na pesquisa de BUJANOVER et al., em 1990, foi verificado que a histologia foi mais sensível do que a cultura ou o teste de urease para identificar a bactéria.

Devido a estas considerações, no presente estudo, o exame histológico da mucosa gástrica foi o método escolhido para o diagnóstico da infecção por Hp. O diagnóstico era realizado, quando verificada a presença do Hp no exame das lâminas de biópsia gástrica coradas com H-E e/ou Giemsa. O Hp pode ser visualizado nas lâminas de biópsia coradas com H-E, mas, quando há poucas bactérias nos espécimes, a sua detecção se torna mais difícil, havendo necessidade de um excepcional cuidado na procura (GENTA & GRAHAM, 1999). A visualização do Hp fica mais evidente na lâmina corada com Giemsa (BROWN & PEURA, 1993).

Há possibilidades de testes falso-negativos que poderiam ser explicados pela distribuição irregular da bactéria na mucosa gástrica (LEUNG & SUNG, 1996). Para minimizar este achado, no nosso estudo foram coletadas, no mínimo, cinco biópsias gástricas, para o exame histológico, como já foi relatado no item 4.6.1. Múltiplas biópsias permitem um aumento da área de superfície examinada (GENTA & GRAHAM, 1999).

Como o Hp habita predominantemente a camada mucosa que recobre o estômago e reveste as fovéolas gástricas, as biópsias devem ser manuseadas de uma maneira que minimizem a distorção do tecido e o

deslocamento do pouco muco, tanto quanto possível (GENTA & GRAHAM, 1999). Quando realizávamos a endoscopia, após a coleta dos fragmentos de biópsia gástrica, estes eram colocados diretamente, com a própria pinça de biópsia, em frascos com formalina, sem colocação em papel filtro. Conforme demonstrado por YOKOI et al. (1996), o uso de papel filtro pode diminuir a sensibilidade para a detecção da infecção por Hp.

Uma bactéria, que também coloniza a mucosa gástrica, poderia ser responsável por exames histológicos falso-positivos: o *Helicobacter heilmannii* (anteriormente *Gastropirillum hominis*). É uma bactéria gram negativa, descrita em 1987 (DENT et al., 1987) e também tem sido encontrada na mucosa gástrica de crianças, porém, com prevalência muito baixa (0,4%) (MENTION et al., 1999). A infecção por *H. heilmannii* é acompanhada de gastrite crônica ativa que não pode ser distinguida da gastrite por Hp (MENTION et al., 1999; SCHULTZ-SÜCHTING et al., 1999). Para os patologistas mais experientes, no entanto, é fácil a diferenciação, pois esta bactéria, quando comparada com o Hp é muito maior (até 8 microm), tem múltiplas espirais e possui flagelos de localização bipolar (ANTONIOLI & ODZE, 1999). Em nosso estudo, o *H. heilmannii* não foi detectado em nenhuma das lâminas de biópsia gástrica.

### 6.2.1 Diagnósticos Endoscópicos nos Pacientes com Infecção por Hp

Os estudos não têm demonstrado associação significativa da gastrite histológica com os aspectos encontrados no exame endoscópico, com exceção da nodosidade antral e úlceras (BELAIR et al., 1997; DE GIACOMO et al., 1990; LAINE et al., 1995; LAMIREAU et al., 1995; LUZZA et al., 1999; MITCHELL et al., 1993; PIETRO BOZANO et al., 1993). Muitos estudos, tanto em crianças, como em adultos, têm demonstrado, que a infecção por Hp está, com freqüência, associada com um aspecto endoscópico normal da mucosa gástrica (BELAIR et al., 1997; DOHIL et al., 1999; DRUMM et al., 1987; ELITSUR & NEACE, 1999; GOTTRAND et al., 1997; KHAKOO et al., 1994; LAINE et al., 1995; WEWER et al., 1994).

Desde 1987, no estudo de DRUMM et al., em 10 crianças com gastrite primária, não houve correlação entre os achados histológicos e endoscópicos. Os autores afirmavam, já nesta época, que o diagnóstico de gastrite não é confiável, na ausência de biópsias gástricas (DRUMM et al., 1987). WEWER et al., em 1994, também não encontraram alteração ao exame endoscópico de crianças com dor abdominal e gastrite no exame histológico. Na série de ODERDA et al., de 1989, de quarenta e duas crianças com gastrite por Hp ao exame histológico, a única alteração endoscópica encontrada na mucosa gástrica foi a de antrite nodular, que

ocorreu em 23 crianças (55%). Então, 19 das quarenta e duas (45%) tinham mucosa gástrica normal.

DE GIACOMO et al., em 1990, não encontraram alteração no aspecto endoscópico do estômago em cinco de 19 crianças Hp positivas (26,3%) e MAHONY et al., em 1992, verificaram o mesmo resultado em 4 de 24 crianças (16,7%). Mais tarde, em 1997, GOTTRAND et al., referiram o aspecto normal em 23 de 80 crianças com infecção por Hp (29%). KAWAKAMI E OGATA, em 1998, em um estudo realizado em São Paulo, verificaram junto a cento e cinquenta e duas crianças com infecção por Hp, que 53 (34,8%) apresentavam exame endoscópico normal. Em 25 das nossas 50 crianças com gastrite por Hp (50%), o aspecto endoscópico da mucosa gástrica foi normal.

Em nossa amostra, 25 de 146 (17,1%) crianças que apresentavam uma endoscopia com aspecto normal eram Hp positivas. Os diagnósticos endoscópicos encontrados nos outros pacientes Hp positivos foram: dois de nove (22,2%) pacientes com enantema, um paciente com erosões gástricas e 22 de 24 (91,6%), com nodosidades gástricas.

Em um estudo realizado no Kuwait (RADHAKRISHNAN et al., 1993), em crianças de três a 13 anos de idade (média: 6,8 anos), uma amostra semelhante à nossa, os achados endoscópicos encontrados nos pacientes com infecção por Hp foram: dos 26 com aspecto endoscópico normal, três eram Hp positivos (11,5%); dos 10 pacientes com enantema gástrico à endoscopia, quatro eram Hp positivos (40%); todos os pacientes, três de três

(100%) com nodosidade antral eram Hp positivos, assim como todos os que apresentavam úlcera duodenal, três de três (100%).

O achado de um aspecto de enantema na mucosa gástrica, na endoscopia, que não é específico para a infecção por Hp, teve variações na prevalência em diversos estudos. Ocorreu em 14,3% (HASSALL & DIMMICK, 1991), 21% (MAHONY et al., 1992), 31,5% (DE GIACOMO et al., 1990), 40,5% (ASHORN et al., 1994) e 61% (GOTTRAND et al., 1997) das crianças com gastrite por Hp. A presença de erosões na mucosa gástrica, verificada ao exame endoscópico, também não é um achado específico da infecção por Hp, como já foi citado no item 1.1 e no item 2.

### **6.2.2 Prevalência da Infecção por Hp.**

A infecção por Hp ocorre mais freqüentemente em pessoas de baixo nível sócio-econômico, como foi visto no item 1.1.4. As maiores prevalências nas crianças ocorreram nos países pobres, como pode ser verificado nas tabelas 1 e 20. Nos países do primeiro mundo, a infecção não é freqüente antes dos 10 anos de idade, ao contrário do que ocorre nos países em desenvolvimento (DE GIACOMO et al., 1991). Em uma região da periferia urbana de Bangladesh, a infecção por Hp chega a atingir 42% das crianças menores de um ano de idade (SARKER et al., 1995). Em Guangzhou, na China, 31,4% das crianças menores de cinco anos de idade

eram infectadas (MITCHELL et al., 1992a). Na Nigéria, a maioria da população é infectada até os nove anos de idade (82%) (HOLCOMBE et al., 1992).

A taxa de prevalência encontrada em nosso estudo (27%) - assim como nas outras pesquisas realizadas em crianças, em Porto Alegre - é menor do que as taxas de prevalência dos outros países em desenvolvimento, como pode ser observado nas tabelas 1 e 20. Também é muito menor do que a de outros países da América Latina, como o Chile (86%), a Colômbia (69%) e a Nicarágua (77,2%), como pode ser visto na tabela 20.

Nos países europeus, as prevalências de infecção por Hp são, em geral, muito pequenas. Verifica-se, no entanto, que há variações entre as cidades de um mesmo país, como ocorre no Brasil. Em Lille, na França (GOTTRAND et al., 1992), um estudo semelhante ao nosso, utilizando como método diagnóstico, a histologia e coloração com Giemsa, em crianças com média de idade de 11,2 anos, demonstrou uma prevalência de 32,8%, maior do que a que encontramos em Porto Alegre. Em Madri, na Espanha (PRIETO BOZANO et al., 1992), em uma amostra de 270 crianças e adolescentes, foi encontrada uma prevalência de 33,7%. Nesta mesma investigação, a prevalência da infecção por Hp em crianças menores de 5 anos de idade foi de 19,1% (PRIETO BOZANO et al., 1992).

Mesmo nos EUA, FRICKER, em 1996, referiu que a infecção por Hp é comum na criança. Essa afirmação está baseada nos dados de um grande

levantamento epidemiológico, através de método sorológico, realizado por STAAT et al. (1996), em duas mil, quinhentas e oitenta e uma crianças, de seis a 19 anos de idade, onde foi verificada uma prevalência de 24,8% (FRICKER 1996; STAAT et al., 1996). Neste estudo, a prevalência da infecção aumentou de 16,7% nas crianças de seis a nove anos, para 26,2% naquelas com idade entre 10 a 14 anos. Já o aumento da prevalência nos casos de crianças entre 15 e 19 anos, foi de 29,1%. Nesta população, a pobreza foi associada às maiores estimativas de infecção (STAAT et al., 1996).

A prevalência de infecção por Hp, de 27%, encontrada na nossa investigação é menor do que as prevalências encontradas em estudos no Rio de Janeiro (37%) e em Belo Horizonte (51%), em crianças e adolescentes, utilizando o método histológico como diagnóstico. Estes dados podem ser verificados na Tabela 2. No Brasil, as pesquisas de prevalência de infecção por Hp foram realizados em crianças e adolescentes. O nosso estudo foi realizado em crianças menores de 12 anos de idade, com uma média de sete anos. Como se verifica que a prevalência da infecção por Hp aumenta com a idade, este dado poderia justificar uma menor prevalência no nosso estudo, em relação aos outros realizados no Brasil. Em Porto Alegre, entretanto, FERREIRA et al. (1998) - em endoscopias digestivas altas realizadas em crianças e adolescentes, durante um período de oito meses, outubro de 1995 a maio de 1996 - encontraram positividade na pesquisa de Hp, em 29 de 130 pacientes (22%). Em outubro de 1999, foi apresentado no XI Salão, VIII Feira de Iniciação Científica da UFRGS, o trabalho de SOUSA

et al. (1999), mostrou a prevalência de 30,4% para a infecção *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes avaliadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estes dois estudos também utilizaram a histologia como “padrão ouro” para o diagnóstico.

Estudo realizado em adultos em Porto Alegre, utilizando método histológico (PEREIRA LIMA, 1993), também demonstrou menor prevalência (62% em pacientes com dispepsia e 55% nos controles), em relação à encontrada em Belo Horizonte (78%), utilizando cultura e histologia como métodos diagnósticos (COELHO, 1990).

### **6.2.3 Características Demográficas das Crianças com Infecção por Hp**

Não houve diferença estatisticamente significativa para o gênero das crianças com infecção por Hp, em nosso estudo. Este é um achado também registrado por vários autores em relatos de pesquisas, realizadas em crianças e adolescentes (BOZANO et al., 1992; CADRANEL et al., 1998; CHONG et al., 1995; GOTTRAND et al, 1997, PRIETO et al, 1992). No estudo de CARVALHO, em 1990, com amostragem envolvendo crianças e adolescentes em Belo Horizonte, houve maior prevalência da infecção por Hp no sexo masculino (55%) do que no sexo feminino (31%). COELHO (1990), no mesmo ano e na mesma cidade, não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre adultos do sexo masculino e feminino.

#### **6.2.4 Associação da Infecção por Hp com as Faixas Etárias das Crianças**

O aumento das taxas de prevalência com o aumento de idade das crianças, foi observado em estudos na China (MITCHELL et al., 1992a), na Irlanda (MAHONY et al., 1992), na Colômbia (GOODMAN et al., 1996), na Bélgica (BLECKER & VANDENPLAS, 1992), na Itália (DE GIACOMO et al., 1991), na Espanha (PRIETO BOZANO et al., 1992) e no Brasil (CARVALHO, 1990; SOLARI et al., 1994). O mesmo ocorreu em nossa casuística, como pode ser verificado na Tabela 10 . As prevalências aumentaram de 14,3% nas crianças menores de três anos de idade, até 36,4% naquelas com 10 a 12 anos de idade. Verificamos, assim, que em Porto Alegre a infecção por Hp já inicia em idades muito baixas (menores de três anos de idade). Mesmo assim, ocorre em percentagens bem inferiores às da Colômbia (GOODMAN et al., 1996) e da Nicarágua (KEHRT et al., 1997), onde 58% e 71,4% da crianças, respectivamente, estão infectadas até os três anos de idade. Isto ocorre, provavelmente, em função de melhores condições de saneamento e da baixa taxa de aglomeração encontrada nas residências das crianças estudadas. No Rio de Janeiro, SOLARI et al. (1994) registram uma prevalência maior do que a nossa, de 25% em crianças menores de um ano de idade.

Na maioria dos estudos de prevalência da infecção por Hp, a sorologia foi o método diagnóstico utilizado, por não ser invasivo. Pode

envolver amostras maiores de populações - desde que tenha sido feita a validação para crianças - e também os indivíduos assintomáticos. Apesar de termos utilizado método histológico foi possível avaliar a prevalência da infecção em função da dimensão da amostragem. A nossa casuística de 185 crianças foi maior do que uma grande parte dos estudos realizados em crianças (Tabela 20) e é representativa de uma população de baixa renda, com dor abdominal. O fato de os pacientes estudados serem portadores de dor abdominal poderia representar uma taxa mais elevada da infecção nestes pacientes do que na população em geral; no entanto, os estudos não têm demonstrado uma forte evidência para a associação de dor abdominal e gastrite por Hp, como já foi visto no item 1.2.2.3. O estudo de RADHAKRISHNAN et al. (1993), com método histológico, usando como grupo controle crianças que realizaram endoscopia para realização de biópsia de intestino delgado, demonstrou não haver diferenças nas prevalências das crianças com DACR e nos assintomáticos.

**Tabela 20 - Prevalência da infecção por Hp em crianças e adolescentes, verificadas por vários métodos diagnósticos**

<b>MÉTODO DIAGNÓSTICO</b>	<b>PAÍS (REF)</b>	<b>N</b>	<b>IDADE em anos</b>	<b>POSITIVIDADE (%)</b>
<b>Histologia</b>				
	Irlanda (MAHONY et al., 1992)	95	0,5 a 16	25,0
	França (GOTTRAND et al., 1992)	67	Média 11,2	32,8
	Finlândia (ASHORN et al., 1993)	82	3 a 16	22,0
	Kuwait (RADHAKRISHNAN et al., 1993)	60	9 a 13	31,0
	Brasil (BAHÚ, 2000) – presente estudo	185	1 a 12	27,0
<b>Histologia e cultura</b>				
	Espanha (PRIETO BOZANO et al., 1992)	270	0,8 a 20 < 5	33,7 19,1
	Chile (HODGSON et al., 1995)	70	6 a 16	86,0
<b>Teste Respiratório</b>				
	Bangladesh (SARKER et al., 1995)	90	Menores de 1 ano	42,0
	Colômbia (GOODMAN et al., 1996)	684	2 a 9	69,0
	Nicarágua (KEHRT et al., 1997)	123	0,08 a 5,4	77,2
<b>Sorologia</b>				
	Itália (DE GIACOMO et al., 1991)	150	0,5 a 16	6
	China (MITCHELL et al., 1992a)	1727	1 a 18	44,2
	Bélgica (BLECKER & VANDENPLAS, 1992)	466	2 a 13	7
	Estados Unidos da América (STAAT et al, 1996)	2581	6 a 19	24,8
	Suíça (DORTA et al., 1999)	161	15 a 16	16

N = Número de pacientes na amostra estudada; Ref = Referência.

### 6.2.5 Teste da Urease

Outro teste diagnóstico para infecção por Hp é o de urease, que já foi descrito no item 1.1.6.1. Realizamos o teste de urease, ou “GASTROteste” em 176 pacientes que participaram do estudo. Para o teste de urease, utilizamos sempre um fragmento de biópsia do antro gástrico, pois esta é a localização onde a bactéria costuma colonizar a mucosa com maior densidade (ANTONIOLI & ODZE, 1999; GENTA & GRAHAM, 1994; ZAITYOUN, 1994). O teste era considerado positivo, quando havia mudança da cor na placa de “GASTROteste”, que contém o gel, de amarelo para a cor rosa, como pode ser visto na figura 9.



**Figura 9: Teste da urease**

Apesar de uma alta especificidade (94,5%), encontramos uma baixa sensibilidade para o teste de urease, nas crianças (60,4%), como pode ser verificado na Tabela 11. Em recente estudo, foi verificado que há uma associação significativa entre a positividade do teste de urease e densidade de Hp no exame histológico (MADANI et al., 2000). Nas crianças, em geral, há uma sensibilidade menor do teste do que no adulto (ELITSUR & NEACE, 1999; SOLARI et al., 1994). A baixa sensibilidade do teste de urease pode ser devido à baixa densidade de bactérias no espécime de biópsia, que ocorre com maior frequência na criança do que no adulto (BUJANOVER et al., 1996; CHONG et al., 1995; DRUMM, 1993). Em nosso estudo, das 50 crianças com infecção por Hp, 35, ou seja, 70%, apresentavam graus de densidade do Hp de leve a moderada, o que pode justificar a mais baixa sensibilidade encontrada (Tabela 8).

Nos estudos realizados em crianças, houve ampla variação nas taxas de sensibilidade do teste de urease, variando de 44% até 96,6%, como pode ser verificado na Tabela 21. Esta variação no teste, pode ter ocorrido devido a diferenças em relação às faixas etárias estudadas, aos testes realizados como “padrão ouro” para a comparação e às técnicas utilizadas para o teste.

O “CLOtest” foi o teste de urease utilizado na maioria dos estudos em crianças e adolescentes (ELITSUR et al., 1998; ELITSUR & NEACE, 1999; HELDENBERG et al., 1995; SIM et al., 1995). Em nosso estudo, utilizamos o “GASTROtest” que é um teste similar ao “CLOtest”, pois possui os mesmos

reagentes. Não encontramos na literatura médica outro registro de pesquisa envolvendo a utilização do GASTROteste.

Além de mais baixa sensibilidade, o “GASTROteste”, em nosso estudo, também demonstrou uma especificidade um pouco menor (94,5%) do que o “CLOtest” em crianças. A especificidade do CLOtest variou de 96,8% a 99% (Tabela 21).

No Rio de Janeiro, em 1994, SOLARI et al., realizaram um teste de urease com o método de HAZZELL et al. (1987), em crianças, adolescentes e adultos. Este estudo demonstrou diferença de sensibilidade do método de 92% nos adultos, para 75% nas crianças e adolescentes (< 20 anos). Mesmo assim, a sensibilidade do teste de urease nas crianças foi maior do que a do exame histológico, onde foi encontrada sensibilidade de 60%. A amostra, entretanto, era muito pequena, constituída apenas de 20 pacientes com idade inferior a 20 anos (SOLARI et al., 1994). Além disso, foram coletadas poucas biópsias (duas) para o estudo histológico, o que pode ter diminuído também a sensibilidade deste teste.

Os autores de estudos na Coréia e Israel encontraram também uma alta sensibilidade para o método em crianças, 96,8% e 95%, respectivamente (HELDENBERG et al., 1995; SIM et al., 1995). Mais recentemente, em 1998 e 1999, contudo, estudos nos Estados Unidos da América, com uma boa casuística, não encontraram uma alta sensibilidade para o “CLOtest”, em comparação ao estudo histológico de biópsias coradas com H - E e Giemsa nas crianças (ELITSUR et al., 1998; ELITSUR &

NEACE, 1999). Estes estudos demonstraram uma sensibilidade para o “CLOtest”, semelhante à demonstrada por nós, com o “GASTROteste”. Em um destes estudos a sensibilidade foi de 69% e em outro, 50% (Tabela 21).

**Tabela 21 - Sensibilidade e especificidade do teste da urease em crianças**

Autor (ref.)	Idade	Teste	Sensibi- lidade %	Especifi- cidade %	VPP %	VPN %
SOLARI et al. (1994)	<20 anos	TUPF	75	–	–	–
SIM et al. (1995)	<15 anos	CLOtest	96,6	96,8	87,7	99,2
HELDENBERG et al. (1995)	5 a 16 anos média – 9,3 anos	CLOtest	95	97	98	95
ELITSUR et al. (1998)	>5 anos média- 11,3 anos	CLOtest	69	98	88	95
		PyloriTek	75	98	88	96
ELITSUR & NEACE (1999)	>5anos média- 11,7+-4 anos	CLOtest	50	99	90	89
		Hp-fast	44	100	100	88

TUPF - Teste de urease pré-formada (descrito por HAZELL et al., 1987).

“CLOtest”- Teste de urease da Delta West Pty. Ltd. ( nome comercial).

“PyloriTek”- Teste rápido de urease da Serin Research Corp., Elkhart, IN ( nome comercial).

“Hp- fast”- Teste rápido de urease de uma hora, da GI-supply, Camp Hill Pennsylvania, (nome comercial).

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

### 6.2.6 A Gastrite por *Helicobacter Pylori*

A infecção por Hp é causa de gastrite crônica. O tipo de infiltrado inflamatório e a intensidade da gastrite por Hp, entretanto, apresentam variações conforme as diferenças de seus hospedeiros, como já foi citado no item 1.1.2. Em crianças com infecção por Hp, foi descrita a ocorrência não somente de gastrite crônica ativa, como também de gastrite crônica sem atividade (DE GIACOMO et al., 1990; MEIRELES FILHO & ANDRÉ, 1993). A densidade de neutrófilos na mucosa correlaciona-se com a intensidade da infecção por Hp (DIXON et al., 1996). Uma baixa densidade bacteriana na mucosa gástrica e uma resposta inflamatória, ausente ou moderada, são achados histopatológicos comuns em crianças com infecção por Hp (ASHORN et al., 1994; ELITSUR, 1998; ELITSUR & NEACE, 1999; GOTTRAND et al., 1997; MAHONY et al., 1992; ODERDA et al., 1989). Em geral, a gastrite tende a aumentar em intensidade com o aumento da idade dos pacientes (ANTONIOLI & ODZE, 1999).

A densidade de linfócitos e células plasmáticas na mucosa gástrica tem correlação com a extensão e com os graus da colonização do Hp (ANTONIOLI & ODZE, 1999; DIXON, 1999; EIDT & STOLTE, 1993).

O nosso estudo confirma os achados que têm sido apresentados na literatura pediátrica. O grau de densidade bacteriana encontrado no estudo histológico variou de leve a moderado em 70% dos pacientes com infecção

por Hp (Tabela 8) e a atividade ocorreu em menos da metade (48%) dos casos Hp positivos.

O nosso estudo demonstrou a forte e significativa associação da infecção por Hp com a gastrite crônica ativa, confirmando o que já está bem estabelecido e foi descrito no item 1.1.

Dos nossos 50 pacientes com infecção por Hp, em 24 (48%), foi verificada a presença de infiltrado linfomonoplasmocitário e de neutrófilos na lâmina própria da mucosa gástrica, caracterizando, portanto, o diagnóstico de gastrite crônica ativa. Ocorreu em apenas 4,4% dos pacientes sem infecção por Hp, como pode ser observado na Tabela 12.

Foram encontradas prevalências variadas em diversos estudos em crianças: WEWER et al. (1994) demonstraram gastrite crônica ativa em três de cinco crianças (60%) infectadas com Hp. Na série de ASHORN et al. (1994), a atividade foi verificada em 58%. Já na de PRIETO BOZANO et al. (1992), em 55,9% dos pacientes Hp positivos. MAHONY et al., (1992) demonstraram atividade em 45% e DE GIACOMO et al. (1990) encontraram atividade em apenas 35% das crianças com gastrite por Hp. Uma menor prevalência da gastrite crônica ativa é uma característica da gastrite por Hp na criança, pois, nos adultos, a regra é o achado de uma gastrite crônica sempre com atividade (DIXON et al., 1996; DRUMM, 1993).

Embora nos países em desenvolvimento a gastrite por Hp costume ser mais intensa (ZAITOUN, 1994; DOHILL et al., 1999), não foi o que ocorreu em nossa amostra. Estudo realizado no Brasil por NOGUEIRA et al.

(2000) - em crianças, com média de idade de  $10 \pm 2,6$  anos, e em adultos - foi observado que, nas crianças, a inflamação era de grau moderado, mas a atividade estava presente em 95% dos casos. O maior grau de atividade encontrada nesta série pode ter ocorrido pelo fato de que 39,5% das crianças estudadas eram portadoras de úlcera duodenal e, nessas, a reação inflamatória teve maior grau do que naquelas com gastrite, mas sem úlcera duodenal. Esta diferença não foi encontrada na série de adultos por eles estudada.

No presente estudo, verificamos um aumento estatisticamente significativo das prevalências da gastrite crônica ativa com o aumento da densidade de Hp, como ficou bem demonstrado na Tabela 13. Este resultado já era esperado, posto que outros autores já haviam encontrado achados semelhantes. PRIETO BOZANO et al., em 1992, demonstraram correlação significativa entre o escore de colonização de Hp e o escore histológico da gastrite. O escore foi significativamente maior nos pacientes com sinais de atividade histológica. Em 1993, EIDT & STOLTE também verificaram a correlação entre os graus de colonização por Hp e os graus de atividade da gastrite.

Alguns autores apresentam hipóteses para os fatores que podem levar a diferenças entre a fisiopatologia da infecção por Hp em crianças e a dos adultos (ELITSUR, 1998; GOTTRAND et al., 1997): a) a existência de estágios precoces da infecção na criança, com menor carga bacteriana, levando a um menor grau de inflamação ou mesmo ausência de gastrite; b)

diferenças na resposta imune entre crianças e adultos; c) diferenças possivelmente relacionadas a múltiplos fatores, tais como uso de alimentos condimentados, fumo, álcool e drogas, mais freqüentes nos adultos.

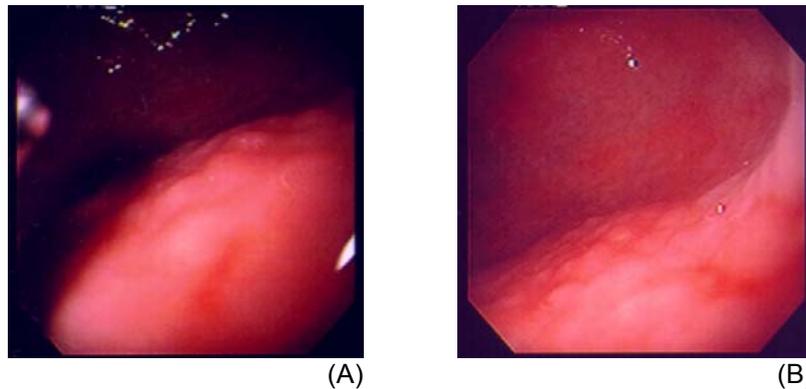
### 6.3 A GASTRITE ENDOSCÓPICA NODULAR

Em 1982, quando da descrição do Hp na mucosa gástrica, WARREN & MARSHALL, mencionaram o achado de um epitélio superficial freqüentemente irregular, com redução do muco, e de uma superfície em forma de “calçamento com paralelepípedos”, como aspecto endoscópico nos casos positivos. Mais tarde, em 1986, CZINN et al., descreveram um aspecto de nodosidades no antro gástrico, na endoscopia das crianças com infecção por Hp, e denominaram de gastrite nodular antral (CZINN et al., 1986). A presença da nodosidade associou-se com folículos linfóides, no exame histológico de alguns desses pacientes. Neste mesmo ano, CADRANEL et al. (1986) referem este mesmo achado.

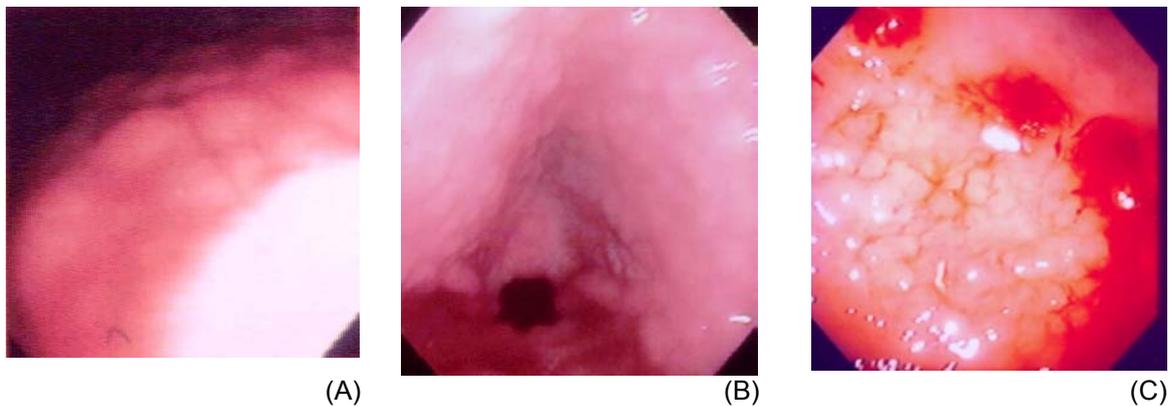
Como a nodosidade é mais freqüente nas crianças, foi sugerido por MITCHELL et al., em 1993, que a nodosidade pode ser uma resposta do sistema imune imaturo à estimulação inicial pelo Hp. Outra possibilidade é de que a nodosidade se relacione à densidade de Hp na infecção inicial. Um *inoculum* grande desencadeando uma resposta imune exagerada (MITCHELL et al., 1993). Alternativamente, a nodosidade pode ser uma

característica de estágios iniciais de infecção com Hp, uma situação mais provavelmente vista na criança do que no adulto (MITCHEL et al., 1993). Questiona-se, ainda, se a nodularidade ocorre em adultos e crianças na fase inicial da infecção ou os adultos foram infectados quando criança e mantiveram a resposta nodular (MITCHEL et al., 1993).

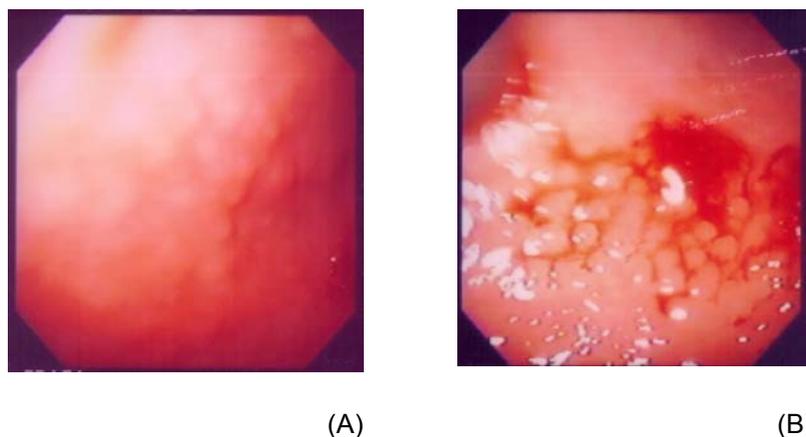
Conforme é descrito pelos diversos autores, não tivemos dificuldade na observação das nodosidades ao exame endoscópico das crianças. A nodosidade na mucosa gástrica foi observada, à endoscopia, no antro gástrico, estendendo-se para a transição com o corpo gástrico. As nodosidades eram mais evidentes na grande curvatura do antro, em oposição à incisura angular (Figura 10). Estavam, na maioria, bem visíveis em uma mucosa íntegra, sem ulcerações ou erosões, nem mudanças de coloração. As elevações nodulares lembravam um aspecto de “calçamento de paralelepípedos”, como é descrito na literatura, o que pode ser verificado nas fotografias do exame de paciente (Figura 11). Estes nódulos eram visíveis sem uso de nenhum corante especial. Como já foi descrito em outros relatos (HASSALL & DIMMICK, 1991; ISRAEL & HASSALL, 1993), em uma minoria dos casos, quando estes nódulos eram muito pequenos, ficavam mais evidentes após a coleta de biópsia. Isso ocorre, devido ao pequeno porejamento de sangue do local das biópsias, atuando como um corante, salientando os nódulos (Figura 12).



**Figura 10: Gastrite endoscópica nodular. Verifica-se a presença de nodosidades na mucosa gástrica, mais evidentes na grande curvatura do antro gástrico**



**Figura 11: Gastrite endoscópica nodular. As nodosidades na mucosa gástrica lembram o aspecto de “calçamento de paralelepípedos”**



**Figura 12: Pequenas nodosidades podem ser observadas no antro gástrico (A). Nota-se, no mesmo paciente, que ficam mais evidentes após a coleta de fragmentos de biópsia (B)**

### 6.3.1 Prevalência da Gastrite Endoscópica Nodular

A partir de 1990, vários estudos em crianças referiram o achado de nodosidades no antro gástrico, ao exame endoscópico, em crianças com infecção por Hp, como foi visto no item 1.2 Os estudos estão representados na Tabela 4 e na Tabela 22.

Em nossa amostra, a prevalência global da gastrite endoscópica nodular foi de 13% (24/185). Os estudos realizados em pacientes com DACR demonstraram uma prevalência global para a gastrite endoscópica nodular de 4,9 % (11/225) (GORMALLY et al., 1995), 8,8% (7/80) (HELDENBERG et al., 1995), 10,8% (12/111) (CHONG et al., 1995), 13,7% (13/95) (MAHONY et al., 1992) e 28,6% (4/14) (BUJANOVER et al., 1990). Demonstramos uma prevalência geral similar à de MAHONY et al. (1992). KAWAKAMI & OGATA (1998), no Brasil, analisando 427 pacientes de cinco a 17 anos de idade, com dispepsia, encontraram 44 pacientes com gastrite endoscópica nodular (10,3%).

Nos pacientes com infecção por Hp, em nosso estudo, a gastrite endoscópica nodular ocorreu em 44% dos casos. As prevalências verificadas por diversos autores podem ser observadas na Tabela 4 e na Tabela 22. A primeira tabela é constituída por estudos controlados; a outra reflete apenas prevalência de gastrite endoscópica nodular em pacientes Hp positivos. Como pode ser observado, estes estudos incluíram adolescentes. Na maioria, foi encontrada uma prevalência maior do que a nossa,

provavelmente devido à faixa etária estudada, uma vez que a prevalência aumenta com a idade dos pacientes. Além disto, a prevalência mais alta de nodosidades no exame endoscópico foi registrada em estudos com pequeno número de crianças. Outro dado é que, nos estudos de ASHORN et al. (1994) e de CHONG et al. (1995) havia crianças com úlcera duodenal, portanto, com gastrites mais intensas. Nestes, foram encontradas prevalências muito altas, conforme pode ser visto na Tabela 22. Dois estudos realizados na Itália, entretanto, verificaram uma prevalência similar a nossa: em 1990, DE GIACOMO et al., em 23 pacientes Hp positivos, observaram uma prevalência de 43%, (Tabela 4). Recentemente, também na Itália, outros autores encontraram, em 64 pacientes Hp positivos, uma prevalência de 45,3% (LUZZA et al., 1999).

QUEIROZ et al., em 1991, em Belo Horizonte, estudando pacientes de sete a 17 anos com úlcera duodenal, encontraram a gastrite endoscópica nodular em oito pacientes (53%). Considerando que os pacientes eram portadores de úlcera duodenal, esta foi uma baixa prevalência, uma vez que as maiores prevalências de gastrite endoscópica nodular ocorreram em pacientes com esse diagnóstico. Dois estudos, observaram a gastrite endoscópica nodular em 100% dos pacientes com úlcera duodenal e infecção por Hp (HASSAL & DIMMICK, 1991; ISRAEL & HASSALL, 1993) (Tabela 22).

Em outros trabalhos, envolvendo crianças e adolescentes com DACR, foram encontradas taxas de prevalência para a gastrite endoscópica

nodular, inferiores à nossa. Na França, GOTTRAND & TURCK.(1995) encontraram prevalência de 37%, e LAMIREAU et al. (1995) de 26,6%. Na série de KAWAKAMI & OGATA, em 1998, no Brasil, foi de 29% nos pacientes com infecção por Hp.

Conforme apresentado na Tabela 14, a prevalência da gastrite endoscópica nodular aumentou significativamente com a idade das crianças. Ocorreu apenas nos pacientes maiores do que quatro anos de idade, atingindo a maior prevalência (27,3%) no grupo com idade entre 10 e 12 anos. Este resultado também foi observado por ELITSUR et al. (2000), em estudo recente. Os nossos dados, assim como os de ELITSUR et al. (2000), não demonstraram diferenças significativas entre o gênero dos pacientes com gastrite endoscópica nodular. Não encontramos relatos sobre este aspecto em outros estudos.

Como foi visto, há uma série de estudos com achados endoscópicos de gastrite endoscópica nodular; no entanto, a maioria dos autores não teve por objetivo demonstrar a especificidade deste achado, para a infecção por Hp.

**Tabela 22 - Prevalência de gastrite endoscópica nodular nos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori***

AUTOR/ANO/LOCAL (Ref.)	Idade em anos	Sintomas	N	Gastrite endoscópica nodular n (Positividade)
HASSAL & DIMMICK, 1991, Canadá.	2 a 16	Dor abdominal	37	31 (83,8 %) 23 de 23c/ UD(100%)
QUEIROZ et al., 1991, Brasil	7 a 17	Pacientes com UD	15	8 (53,0 %)
MAHONY et al., 1992, Irlanda	0,5 a 16	DACR	24	13 (54,0 %)
ISRAEL & HASSALL, 1992, Canadá	4 a 16	Pacientes com UD	29	29 (100,0%)
VANDENPLAS et al., 1992, Bélgica	2 a 15	DACR	25	17 (68,0 %)
ASHORN et al., 1994, Finlândia	3,5 a 16,2	Dispepsia	12	10 (83,3%)
			2c/UD	
CHONG et al., 1995, E.U.A.	3 a 18	DACR	15	12 (80,0 %)
			9c/UD	
GORMALLY et al., 1995, Irlanda	6,1 a 14,7	DACR	19	11 (58,0 %)
GOTTRAND & TURCK, 1995, França	0,17 a 22	Queixas gastrointestinais	80	30 (37,5 %)
KAWAKAMI, 1998, Brasil	5 a 17	Dispepsia	152	44 (29,0%)
BAHÚ, 2000, presente estudo	1 a 12	DACR	50	22 (44,0%)

C/ = com; UD = úlcera duodenal; DACR = dor abdominal crônica recorrente; Ref. = referência; N = número total dos pacientes com infecção por Hp; n = número de pacientes com gastrite endoscópica nodular.

### 6.3.2 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Infecção por *Helicobacter Pylori*

Poucos estudos descrevem a prevalência da gastrite endoscópica nodular, não só nos pacientes Hp positivos, com também nos Hp negativos. Estes estudos estão representados na Tabela 4. Eles demonstraram haver associação significativa entre a gastrite endoscópica nodular e a infecção por Hp.

Em 1993, PRIETO BOZANO et al., na Espanha, realizaram o primeiro estudo desenhado com a finalidade de testar a associação da gastrite endoscópica nodular e infecção por Hp em crianças. Estes autores avaliaram 115 crianças e adolescentes com infecção por Hp. A frequência da gastrite endoscópica nodular foi comparada com a observada em um grupo de 115 pacientes de idade similar, nos quais foi descartada a infecção por Hp. Alguns resultados deste estudo podem ser vistos, também, na Tabela 4. Observaram gastrite endoscópica nodular em 81 (70,4%) dos 115 pacientes Hp positivos, e, no grupo controle, em apenas 13 (11,3%). A diferença de frequência da gastrite endoscópica nodular entre ambos os grupos foi estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ). O valor preditivo desta alteração para detectar infecção por Hp foi de 86,1%. A observação de folículos linfóides proeminentes no estudo histológico associou-se significativamente com a presença da gastrite endoscópica nodular ( $P < 0,001$ ).

Nossos resultados confirmam os de PRIETO BOZANO et al. (1993) e demonstram a associação altamente significativa da gastrite endoscópica nodular com a infecção por Hp. Encontramos a presença da gastrite endoscópica nodular em 44% dos pacientes com infecção por Hp e somente em 1,5% dos pacientes sem infecção ( $P < 0,001$ ). A razão de prevalência encontrada para esta associação foi muito alta (de 29,7), demonstrando uma associação muito forte da gastrite endoscópica nodular, com a infecção por Hp.

Em agosto de 2000, apresentamos resultados parciais do presente estudo, durante o 1º Congresso Mundial de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição, realizado em Boston, E.U.A. Com uma amostra parcial de 115 crianças, onde 29 eram Hp positivas, já obtivemos um resultado significativo para a associação da gastrite endoscópica nodular com a infecção por Hp. Conforme pode ser observado na publicação, entre os 29 pacientes Hp positivos, 10 apresentavam gastrite endoscópica nodular (34,5%) e somente 2 no grupo com Hp negativos (2,4%) ( $P < 0,001$ ) (BAHÚ et al., 2000).

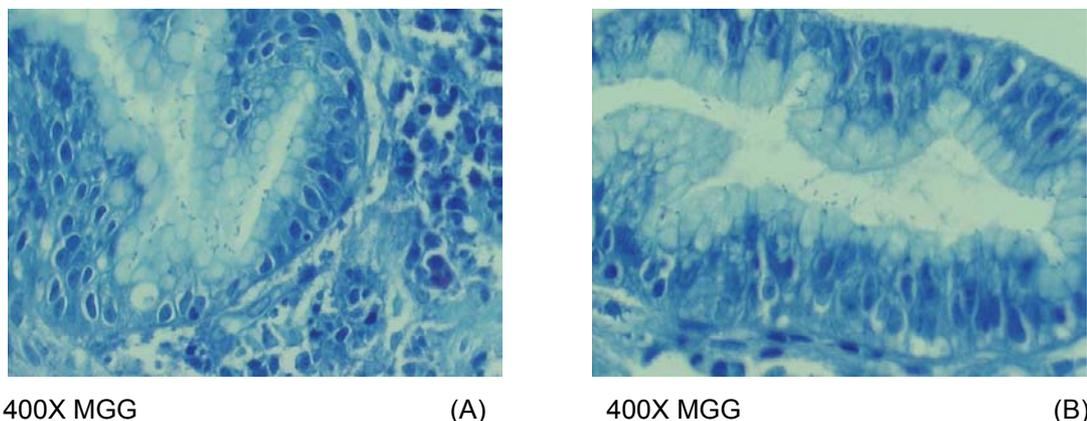
Embora vários estudos tenham demonstrado a associação da gastrite endoscópica nodular com a infecção por Hp, ELITSUR et al. (2000) em estudo bem recente, questionam ser a nodosidade gástrica um sinal de inflamação associada com a infecção por Hp em crianças. Estes autores, utilizando análise de regressão múltipla, verificaram uma correlação significativa entre gastrite endoscópica nodular e gastrite combinada com

teste de urease, mas não entre a endoscópica e gastrite, teste de urease ou presença de Hp, isolados. Esta foi uma análise retrospectiva, de procedimentos realizados de 1990 a 1996. É possível, portanto, que alguns diagnósticos de gastrite endoscópica nodular não tenham sido descritos por acaso da realização da endoscopia, sendo este um viés importante neste estudo.

Como já citamos neste capítulo, o *Helicobacter heilmannii* também é uma causa de gastrite que pode ocorrer, embora muito raramente, em crianças (MENTION et al., 1999; SCHULTZ-SÜCHTING et al., 1999). Em alguns casos de infecção por esta bactéria em crianças, também foi encontrada a presença de gastrite endoscópica nodular. Foi observada em duas de três crianças com gastrite crônica ativa e infecção por *Helicobacter heilmannii* (MENTION et al., 1999). No nosso estudo, entretanto, não foi verificado nenhum caso de infecção por esta bactéria.

Além da associação com a infecção por Hp, também demonstramos que a gastrite endoscópica nodular associa-se, significativamente, com o aumento da densidade de Hp no estudo histológico, como pode ser visto na Tabela 16. Este resultado significa que uma maior colonização bacteriana da mucosa gástrica estaria associada ao aparecimento deste achado macroscópico ao exame endoscópico (Figura 13). Nenhum dos estudos anteriormente citados analisou este aspecto da gastrite endoscópica nodular. EIDT & STOLTE, em 1993, demonstraram que, com o aumento da densidade da colonização por Hp, foi encontrado um número mais alto de

folículos linfóides na mucosa antral. O mesmo foi observado por PEREIRA LIMA em 1993 em estudo realizado em Porto Alegre.



**Figura 13: Numerosos Hp em meio a muco, localizados na superfície do epitélio do fundo das criptas da mucosa gástrica, caracterizando densidade acentuada**

Considerando-se a relação entre a infecção por Hp e a gastrite endoscópica nodular e levando-se em conta a força de associação com a densidade acentuada (RP = 45), assim como sua clara relação dose-resposta, poderíamos cogitar a possibilidade de uma relação de causalidade entre infecção por Hp e nodosidade gástrica. É claro que, para isto, outros critérios deveriam se considerados, incluindo a temporalidade, a replicação dos achados, a plausibilidade biológica entre outros (GORDIS, 1996).

A nodosidade gástrica já foi citada como um método diagnóstico endoscópico para a a infecção por Hp (BOURKE et al., 1996). Como a presença de nodosidades na mucosa gástrica ao exame endoscópico pode ser utilizada como um teste diagnóstico, verificamos a sensibilidade e a especificidade deste achado, para o diagnóstico de infecção por Hp.

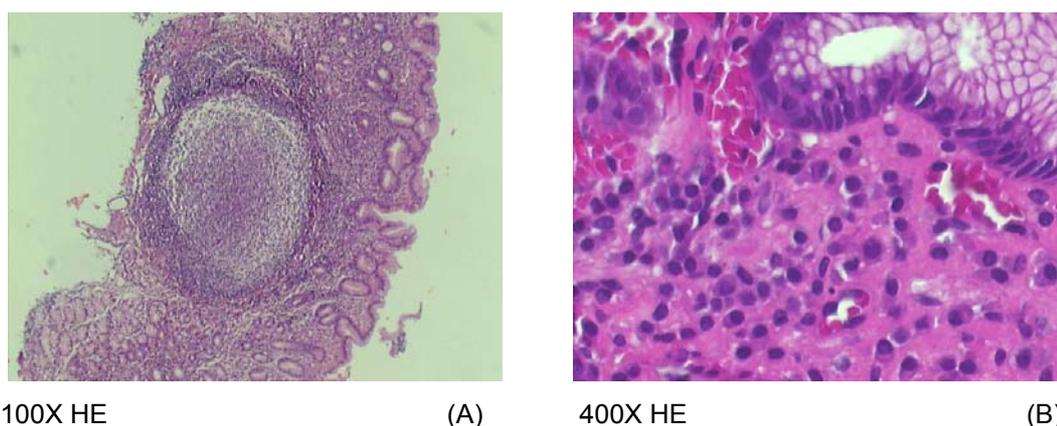
Observamos uma sensibilidade de 44% e uma especificidade de 98,5%. Verificamos que o valor preditivo positivo da gastrite endoscópica nodular para o diagnóstico de infecção por Hp foi de 91,7 %. Sabe-se que quando um teste é altamente específico e o resultado é positivo, tem-se forte indicativo de doença (FLETCHER et al., 1996). No caso do presente estudo, podemos dizer, portanto, que em achados positivos de gastrite endoscópica nodular, há uma elevada probabilidade de infecção por Hp, dado o elevado valor preditivo positivo em baixa prevalência da doença (27,0%). O achado negativo para a presença de nodosidade na mucosa gástrica, ao exame endoscópico, entretanto, não exclui a possibilidade da presença de infecção por Hp. Encontramos um valor preditivo até maior do que o de PRIETO BOZANO et al., de 1993, que foi de 86,1%.

Baseados no estudo de CONTI-NIBALI et al. (1990), que refere haver um aumento do valor preditivo positivo para 100%, quando se combina o teste de urease e a gastrite endoscópica nodular, realizamos também esta análise. Quando combinamos o teste de urease e a gastrite endoscópica nodular, apesar de uma baixa sensibilidade (35%), encontramos uma especificidade de 100%, e um valor preditivo positivo de 100%. Estes resultados significam que a probabilidade da infecção é de 100%, quando os dois testes forem concomitantemente positivos. Sugere, então, que, quando tivermos um achado de gastrite endoscópica nodular ao exame endoscópico, e o teste de urease (que nos dá um resultado em torno de uma hora após a coleta do material à endoscopia), também for positivo, não há

necessidade de realização de outros métodos diagnósticos mais dispendiosos.

### 6.3.3 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Gastrite Folicular

Como pode ser verificado na Tabela 18, o nosso estudo demonstrou a associação da gastrite endoscópica nodular com a gastrite folicular, de maneira forte e significativa. A Figura 14 mostra lâmina de um dos pacientes com gastrite folicular. Em três estudos, incluídos na Tabela 4, os autores realizaram análise estatística para a presença de associação entre estes achados, em crianças e adolescentes. Foi encontrada associação significativa (LUZZA et al., 1999; PRIETO BOZANO et al., 1992, 1993).



**Figura 14: Mucosa gástrica de tipo antral com folículo linfóide proeminente, o qual apresenta grande centro germinativo (A), em meio a processo inflamatório linfoplasmocitário de moderada intensidade (B)**

A maioria dos estudos sobre gastrite folicular foram realizados com adultos. As pesquisas de GENTA & HAMNER, de 1994, e de GENTA et al., de 1993, utilizando grandes fragmentos de biópsia e técnicas especiais, mostraram prevalência muito elevada de gastrite folicular nos pacientes Hp positivos, de 92 e 100%, respectivamente. ZAITOUN, em 1995 referiu uma prevalência de 85% para a gastrite folicular nestes pacientes. Já a encontrada por ZERBIB et al., em 1993, foi bem mais baixa, de 35,5% e, mais recentemente, LADAS et al. (1999), encontraram positividade em apenas 18,2% dos pacientes com infecção por Hp.

Foi relatada uma variação na prevalência da gastrite folicular, provavelmente devido às diferenças no grau e extensão do fenômeno imune (LADAS et al., 1999). Também este achado pode variar, conforme o número de biópsias gástricas analisadas. Sem técnicas de coloração especiais, provavelmente, são detectados somente os casos com formação de denso folículo linfóide na mucosa antral (LADAS et al., 1999).

A gastrite folicular constitui uma resposta imunológica particular à colonização do estômago pelo Hp, provavelmente por um efeito de fatores ligados ao hospedeiro e à bactéria (ZERBIB et al., 1993). O Hp é capaz de ativar as células efectoras do hospedeiro: polinucleares, em um primeiro tempo; linfócitos T, essencialmente CD4 dentro da lâmina própria e CD8 dentro do epitélio; linfócitos B dentro dos folículos linfóides; e monócitos, em um segundo tempo (ZERBIB et al., 1993). Os folículos linfóides possuem um centro germinativo hiperplásico, constituído de células  $\beta$  policlonais,

expressando as IgA e IgM nas membranas com as cadeias kappa e lambda (ZERBIB et al., 1993). A ocorrência da gastrite folicular é provavelmente multifatorial e também relacionada com a idade e duração da infecção por Hp (ZERBIB et al., 1993).

A idade é um fator preponderante para o desenvolvimento da gastrite folicular. As crianças têm, em geral, um tecido linfóide mais “reativo” do que os adultos (faringe, amígdalas), e a hiperplasia nodular linfóide é um aspecto encontrado mais freqüentemente nas crianças do que nos adultos, no íleo e no cólon (HASSAL & DIMMICK 1991; PRIETO BOZANO et al. 1993; ZERBIB et al., 1993). LADAS et al., em 1999, em estudo em adultos, demonstrou que há um significativo decréscimo na prevalência da gastrite folicular com o aumento da idade dos indivíduos; as maiores prevalências ocorreram antes dos 25 anos de idade. Alguns autores levantaram a hipótese de que a gastrite folicular é uma resposta a um contato recente entre o hospedeiro e a bactéria, uma vez que foi encontrada com maior freqüência nos pacientes mais jovens (GENTA et al., 1993; LADAS et al., 1999; ZERBIB et al., 1993). A gastrite folicular, no entanto, pode se manter por muito tempo no mesmo paciente (EIDT & STOLTE, 1993; ZERBIB et al., 1993).

Alguns autores relatam que muitos folículos linfóides encontram-se localizados profundamente na mucosa, junto a “muscularis mucosae” (WOTHERSPOON et al., 1991; WYAT & RATHBONE, 1988; ZAITOUN, 1995). Isto pode ser explicado pela presença de um plexo de vasos linfáticos

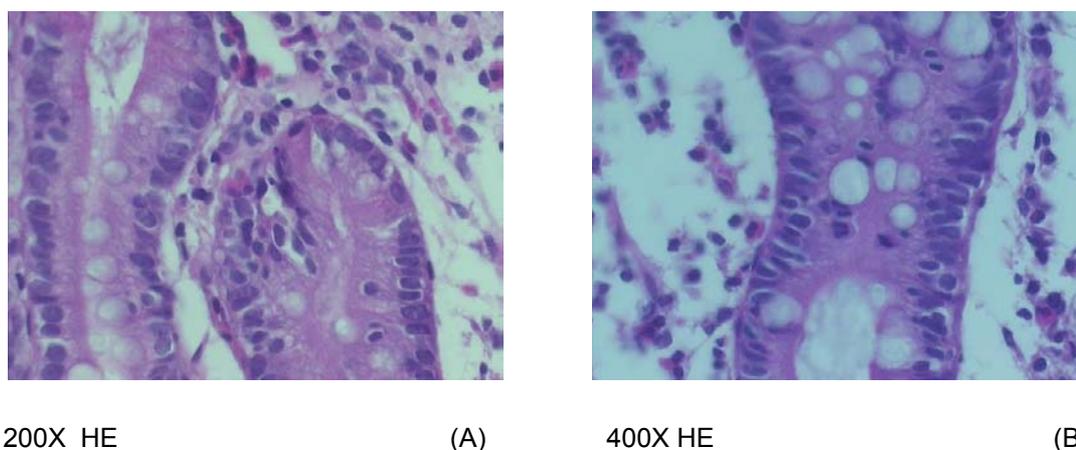
na parte mais profunda da mucosa (ZAITOUN, 1995). Esta, talvez, seja a explicação, porque é vista a nodosidade na mucosa gástrica ao exame macroscópico, à endoscopia, com maior frequência na criança do que no adulto. A mucosa gástrica na criança é menos espessa do que a do adulto, e é provável que os grandes folículos linfóides sejam responsáveis pelo aparecimento de nodosidade na endoscopia (MAHONY et al., 1992).

#### **6.3.4 Associação da Gastrite Endoscópica Nodular com a Atividade e sua Correlação com a Intensidade da Gastrite**

São poucos os relatos de autores que referiram a associação da gastrite crônica ativa com a gastrite endoscópica nodular. Na nossa amostragem, dos 30 pacientes com gastrite crônica com atividade, 15 (50%) tinham gastrite endoscópica nodular. A presença de nodosidades na mucosa ocorreu apenas em 9 dos 155 (5,8%) pacientes sem gastrite crônica ativa. A gastrite endoscópica nodular teve associação forte e significativa, com a gastrite crônica ativa verificada no estudo histológico. Lâminas de pacientes com gastrite crônica ativa podem ser observadas na Figura 15.

PRIETO BOZANO et al., em 1992, referiram que a gastrite endoscópica nodular ocorreu particularmente no grupo de pacientes com gastrite crônica ativa (77,1%). ASHORN et al., em 1994, embora não tivessem como objetivo estudar a gastrite endoscópica nodular, realizaram este diagnóstico em 10 de 12 crianças com infecção por Hp. Pode-se

verificar, neste estudo, que houve um grande aumento da densidade de células inflamatórias nos pacientes com Hp, com 58 % de atividade. Como neste grupo de 12 pacientes a maioria era portador de gastrite endoscópica nodular, talvez possa deduzir-se que, nestes pacientes, também havia maior atividade.



**Figura 15: Cortes histológicos demonstrando a presença de polimorfonucleares, que caracterizam o grau de atividade do processo, em A estromal (intensidade leve) e em B permeando o epitélio glandular (intensidade moderada)**

O estudo de LUZZA et al., em 1999, em crianças, demonstrou que pacientes infectados com cepa cagA positivas do Hp, tiveram escores mais altos para inflamação e maior prevalência de nodosidades na mucosa gástrica, do que os com Hp Cepa cagA negativas.

Demonstramos uma forte correlação entre os escores de intensidade da gastrite, verificado ao exame histológico, e as prevalências da presença de nodosidades na mucosa gástrica ao exame histológico, como está bem representado na Figura 8. O escore zero indicou ausência de gastrite. O

escore maior foi de seis, indicando uma gastrite mais acentuada e ativa. Este achado significa que a presença de gastrite endoscópica nodular é maior nos casos de gastrite mais ativa e acentuada.

BUJANOVER et al., já em 1990, relatavam que o quadro histológico da mucosa gástrica com gastrite endoscópica nodular era caracterizado por um infiltrado inflamatório acentuado, com número aumentado de folículos linfóides. O processo inflamatório nos casos sem nodosidade foi significativamente mais moderado. Na série de HASSALL & DIMICK em 1991, todos os 23 pacientes (crianças e adolescentes) com úlcera duodenal apresentavam gastrite endoscópica nodular. Este grupo de pacientes teve uma média de escore de gastrite de 5,5 (variou de 4 a 7), que foi maior do que a do grupo sem úlcera duodenal, cuja frequência de gastrite endoscópica nodular foi de 57%. O escore da gastrite foi realizado de forma semelhante à nossa. Podemos verificar, portanto, indiretamente neste estudo, que houve uma correlação de gastrite endoscópica nodular com a intensidade da gastrite, ao exame histológico, como a por nós demonstrada.

Os estudos de gastrite endoscópica nodular em crianças não analisaram o aspecto da correlação com o grau de intensidade da gastrite, ao exame histológico (utilizando um escore). Houve, porém, estudo em adultos com relação a este aspecto e a gastrite folicular (EIDT & STOLTE, 1993; LADAS et al., 1999; ZAITOUN, 1995). Foi verificada a forte correlação entre a gastrite folicular e o importante infiltrado linfoplasmocitário (“inflamação”), a infiltração por neutrófilos polimorfonucleares (“atividade”) e

sobretudo com a presença de metaplasia intestinal (EIDT & STOLTE, 1993; ZAITOUN, 1995). ZAITOUN, em 1995, observou, elaborando um escore para a gastrite, que a presença de folículos linfóides na mucosa gástrica correlacionou-se fortemente com o grau e intensidade da gastrite. A correlação entre a prevalência de folículos linfóides e a intensidade do grau de gastrite foi , usando análise de regressão linear,  $r = 0,91$ ,  $P = 0,0019$ . LADAS et al., em 1999, verificaram que a maior soma dos escores de gastrite (atividade mais intensidade), foi um preditor significativo de gastrite folicular (LADAS et al., 1999).

## 7 CONCLUSÕES

A análise do estudo da infecção por Hp em crianças com dor abdominal crônica, com relação a gastrite endoscópica nodular e ao aspecto histológico das gastrites permitiu chegar às seguintes conclusões:

- verificou-se uma associação muito forte entre a infecção por Hp e a gastrite endoscópica nodular, em crianças com dor abdominal crônica ( $P < 0,001$ ; RP = 29,7);

- a prevalência da infecção por Hp nas crianças com dor abdominal crônica foi de 27% (IC 95%: 20,8 – 34,0). Foram identificados presença de alguns fatores de risco para a infecção uma baixa renda familiar e baixa escolaridade dos pais;

- a prevalência da infecção por Hp apresentou um aumento com as idades das crianças ( $P = 0,021$ ). O mesmo ocorreu com a da gastrite endoscópica nodular ( $P < 0,001$ );

- o teste de urease foi pouco sensível (60,4%), mas bem específico (94,5%), para o diagnóstico da infecção por Hp. O valor preditivo positivo do teste foi de 80,5% e o negativo de 83%;

- a presença de nodosidades gástricas no exame endoscópico das crianças demonstrou uma baixa sensibilidade (44,0%), mas alta especificidade (98,5%) no desempenho diagnóstico para a infecção por Hp, um valor preditivo positivo de 91,7% e um valor preditivo negativo de 82,5%;

- a positividade do teste de urease combinado com a da gastrite endoscópica nodular revelou uma baixa sensibilidade (34,7%), mas uma especificidade de 100%, para o diagnóstico de infecção por Hp. O valor preditivo positivo do teste foi de 100% e o negativo de 80,8%;

- verificou-se a associação entre a gastrite endoscópica nodular e a gastrite folicular ( $P < 0,001$ ; RP = 6,7);

- verificou-se uma forte associação entre a infecção por Hp e a gastrite crônica ativa ( $P < 0,001$ ; RP = 10,8), o mesmo foi demonstrado entre a gastrite endoscópica nodular e a gastrite crônica ativa ( $P < 0,001$ ; RP = 8,6);

- foi demonstrada a associação entre os graus de densidade de Hp e a gastrite crônica ativa, assim como com a gastrite endoscópica nodular. Em ambas, houve um nítido aumento das razões de prevalência com a acentuação dos graus de densidade de Hp, com  $P < 0,001$ ;

---

- a gastrite endoscópica nodular apresentou importante correlação com o grau de intensidade da gastrite verificado no exame histológico ( $r = 0,97$ ;  $P < 0,001$ ). Ocorreram maiores prevalências da gastrite endoscópica nodular à medida em que houve um aumento da intensidade da gastrite.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antonioli DA, Odze RD. Gastritis in infants and children. In: Graham DY, Genta RM, Dixon MF, editors. Gastritis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 67-76.
2. Antonson DL. Abdominal pain. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:1-21.
3. Apley J. Dor abdominal na criança. In: *Pediatria para pós-graduados*. 3. ed. São Paulo: Manole; 1977. p. 3-101.
4. Arista-Nasr J, Reyes-Devesa S, Fonseca-Solis D. Follicular gastritis and its association with *Helicobacter pylori* infection. *Rev Invest Clin* 1992;44:369-72.
5. Ashorn M, Mäki M, Ruuska T, Karikoski-Leo R, Hällström M, Kokki M, et al. Upper gastrointestinal endoscopy in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:273-7.
6. Ashorn M, Miettinen A, Ruuska T, Laippala P, Mäki M. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Arch Dis Child* 1996;74:F141-2.
7. Ashorn M, Ruuska T, Karikoski R, Välipakka J, Mäki M. Gastric mucosal cell densities in *Helicobacter pylori*-positive and -negative dyspeptic children and healthy controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:146-51.
8. Atherton JC, Cao P, Peek Jr RM, Tummuru MKR, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995;270:17771-7.
9. Atherton JC, Covacci A. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1997;13:20-4.

10. Bahú MGS, Kulczynski JU, Maguilnik I, Silveira TR. Nodular Gastritis in children: Endoscopic aspects associated to *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(Suppl 2):S11.
11. Bamford KB, Andersen L. Host response. Curr Opin Gastroenterol 1997;13(Suppl 1):31-4.
12. Banatvala N, Lopez CR, Owen R, Abdi Y, Davies G, Hardie J, et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque. Lancet 1993;341:380.
13. Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiani F, Alessandri A. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:116-9.
14. Bartlett JG. *Campylobacter pylori*: fact or fancy? Gastroenterology 1988;94:229-38.
15. Belair PA, Metz DC, Faigel DO, Furth EE. Receiver operator characteristic analysis of endoscopy as a test for gastritis. Dig Dis Sci 1997;42:2227-33.
16. Benaroch LM, Colin DR. Introduction to pediatric esophago-gastroduodenoscopy and enteroscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am 1994a;4:121-42.
17. Berger A. Scientists discover how *helicobacter* survives gastric acid. Br Med J 2000;320:268.
18. Best LM, Van Zanten SJ, Sherman PM, Bezanson GS. Serological detection of *Helicobacter pylori* antibodies in children and their parents. J Clin Microbiol 1994;32:1193-6.
19. Blanchard TG, Nedrud JG, Czinn SJ. Local and systemic antibody responses in humans with *Helicobacter pylori* infection. Can J Gastroenterol 1999;13:591-4.
20. Blaser M. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. BMJ 1998;316:1507-10.
21. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori* - induced inflammation. Gastroenterology 1992;102:720-7.
22. Blecker U. *Helicobacter pylori* disease in childhood. Clin Pediatr 1996;35:175-83.
23. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Peeters S, Suys B, Vandenplas Y. The prevalence of *Helicobacter pylori* - positive serology in asymptomatic children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:252-6.

24. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, de Pont SM, Vandenplas Y. The contribution of specific immunoglobulin M antibodies to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995a;7:979-83.
25. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Vandenplas Y. The prevalence of *Helicobacter pylori* positivity in a symptom-free population, aged 1 to 40 years. *J Clin Epidemiol* 1994a;47:1095-8.
26. Blecker U, Lanciers S, Keppens E, Vandenplas Y. Evolution of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positive mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994b;19:87-90.
27. Blecker U, Lanciers S, Vandenplas Y, Mehta DI. Manifestation of symptoms in children infected with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994c;18:406-7.
28. Blecker U, McKeithan TW, Hart J, Kirschner BS. Resolution of *Helicobacter pylori* - associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterology* 1995b;109:973-7.
29. Blecker U, Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* - seropositivity in symptom - free children. *Lancet* 1992;339:1537.
30. Blecker U, Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* - specific IgM antibodies in children born to infected mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:337-8.
31. Bode G, Malfertheiner P, Ditschuneit H. Pathogenic implications of ultrastructural findings in *Campylobacter pylori* related gastroduodenal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;142:25-39.
32. Borromeo M, Lambert JR, Pinkard KJ. Evaluation of "CLO-test" to detect *Campylobacter pyloridis* in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1987;40:462-8.
33. Bourke B, Jones N, Sherman P. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1-13.
34. Breslin NP, O'Morain CA. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Helicobacter* 1997;2:111-7.
35. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:105-15.
36. Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:41-4.
37. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. *Helicobacter pylori* and peptic disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:213-34.

38. Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P, Deprez C, Glupczynski Y, Riet AV, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with a standardized and simplified <sup>13</sup>C-urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:275-80.
39. Cadranel S, Goossens H, De Boeck M, Malengreau A, Rodesch P, Butzler JP. *Campylobacter pyloridis* in children. *Lancet* 1986;1:735-6.
40. Cammarota G, Fedeli G, Tursi A, Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease and follicular gastritis. *Lancet* 1996a;347:268.
41. Cammarota G, Tursi A, Fedeli G, Gasbarrini G. Association of *Helicobacter pylori* infection, lymphoid follicles, and lymphocytic gastritis: a risk factor for the development of primary gastric lymphoma? *Gut* 1996b;38:792.
42. Carnicer J, Badía R, Argemí J. *Helicobacter pylori* gastritis and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 1997;25:441.
43. Carvalho AST. Contribuição ao conhecimento da infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* em pediatria [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 1990.
44. Carvalho AST. *Helicobacter pylori* e patologia gastrointestinal. In: Penna FS, Mota JA. Doenças do aparelho digestivo na infância. Rio de Janeiro: Medsi; 1994. p. 255-74. [Gastroenterologia Pediátrica]
45. Carvalho AST. Úlcera péptica. *J Pediatr* 2000;76(Suppl 2):S127-34.
46. Carvalho AST, Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA, Penna FJ. Diagnosis and distribution of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of symptomatic children. *Brazilian J Med Biol Res* 1991;24:163-6.
47. Casswall TH, Alfvén G, Drapinski M, Bergström M, Dahlström KA. One-week treatment with omeprazole, clarithromycin, and metronidazole in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:415-8.
48. Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology* 1997;113(Suppl):S9-14.
49. Choe YH, Kim SK, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Child* 2000;82:135-40.
50. Chong SKF, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM, Lee CH, et al. *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in

- childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. *Pediatrics* 1995;96:211-5.
51. Coelho LGV. Aspectos diagnósticos, patogênicos e terapêuticos da presença de *Helicobacter pylori* no estômago e duodeno humano [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 1990.
  52. Cohen H, Rose S, Lewin DN, Retama B, Naritoku W, Johnson C, et al. Accuracy of four commercially available serologic tests, including two office-based tests and a commercially available  $^{13}\text{C}$  urea breath test, for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1999;4:49-53.
  53. Conti-Nibali S, Sferlazzas C, Fera MT, Saitta G, Tedeschi A, Magazzù G. *Helicobacter pylori* infection: a simplified diagnostic approach. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1573-5.
  54. Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one american response to the Sydney System. *Gastroenterology* 1992;102:355-9.
  55. Corvaglia L, Bontems P, Devaster JM, Heimann P, Glupczynski Y, Keppens E, et al. Accuracy of serology and  $^{13}\text{C}$ -urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:976-9.
  56. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc. Natl Acad Sci* 1993;90:5791-5.
  57. Crabtree JE, Mahony MJ, Taylor JD, Heatley RV, Littlewood JM, Tompkins DS. Immune responses to *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. *J Clin Pathol* 1991;44:768-71.
  58. Cuttler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-41.
  59. Czinn SJ, Dahms BB, Jacobs GH, Kaplan B, Rothstein FC. Campylobacter-like organisms in association with symptomatic gastritis in children. *J Pediatr* 1986;109:80-3.
  60. Dale A, Thomas JE, Darboe MK, Coward WA, Harding M, Weaver LT. *Helicobacter pylori* infection, gastric acid secretion, and infant growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:393-7.
  61. De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, Lisato L, Licardi G, Diegoli N, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: clinical, serological, and histological correlations in children treated with amoxicillin and

- colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:310-6.
62. De Giacomo C, Gianatti A, Negrini R, Perotti P, Bawa P, Maggiore G, et al. Lymphocytic gastritis: a positive relationship with celiac disease. *J Pediatr* 1994;124:57-62.
63. De Giacomo C, Lisato L, Negrini R, Licardi G, Maggiore G. Serum immune response to *Helicobacter pylori* in children: epidemiologic and clinical applications. *J Pediatr* 1991;119:205-10.
64. Dent JC, McNulty CAM, Uff JC, Wilkinson SP, Gear MWL. Spiral organisms in the gastric antrum. *Lancet* 1987;2:96.
65. Dias da Silva MG, Milward G. Endoscopia pediátrica. In: Endoscopia digestiva da SOBED. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1994. p. 433-57.
66. Dixon FD. The components of gastritis histology and pathogenesis. In: Graan DY, Genta RM, Dixon MF, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 51-65.
67. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
68. Doenges JL. Spirochetes in the gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Med Biol* 1938;38:536-8.
69. Dohil R, Hassall, E, Jevon G, Dimmick J. Gastritis and gastropathy of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:378-94.
70. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:1-4.
71. Dorta G, Jornod P, Blum AL, Grehn M, Gassner M. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Swiss adolescents. *Helicobacter* 1999;4:67.
72. Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:169-82.
73. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: a consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:207-13.
74. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987;316:1557-61.

75. Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17:225-7.
76. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:43-57.
77. Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. J Clin Pathol 1993;46:832-5.
78. Elitsur Y. *Helicobacter pylori* infection and gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:365-6.
79. Elitsur Y, Hill I, Lichtman SN, Rosenberg A. Prospective comparison of rapid urease tests (PyloriTek, CLO Test) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: a pediatric multicenter study. Am J Gastroenterol 1998;93:217-9.
80. Elitsur Y, Neace C. Detection of *Helicobacter pylori* organisms by Hp-Fast in children. Dig Dis Sci 1999;44:1169-72.
81. Elitsur Y, Raghuverra A, Sadat T, Vaid P. Is gastric nodularity a sign for gastric inflammation associated with *Helicobacter pylori* infection in children? J Clin Gastroenterol 2000;30:286-8.
82. Enroth H, Wreiber K, Rigo R, Risberg D, Uribe A, Engstrand L. *In vitro* aging of *Helicobacter pylori*: changes in morphology, intracellular composition and surface properties. Helicobacter 1999;4:7-16.
83. Ernst PB, Gold BD. *Helicobacter pylori* in childhood: new insights into the immunopathogenesis of gastric disease and implications for managing infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999 28:462-73.
84. Evans DG, Queiroz DMM, Mendes EN, Evans Jr DJ. *Helicobacter pylori* *cagA* status and *s* and *m* alleles of *vacA* in isolates from individuals with a variety of *H. pylori* associated gastric diseases. J Clin Microbiol 1998;36:3435-7.
85. Faigel DO, Childs M, Furth EE, Alavi A, Metz DC. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis: comparison with tissue-based gold standard. Dig Dis Sci 1996;41:740-8.
86. Feldman RA, Eccersley JP, Hardie JM. Transmission of *Helicobacter pylori*. Curr Opin Gastroenterol 1997;8:8-12.
87. Feldman RA, Evans SJW. Accuracy of diagnostic methods used for epidemiological studies of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1995; Suppl 2:21-31.

88. Ferreira CT, Berti MR, Pires ALG, Wieczorek C, Alves J. Endoscopia digestiva alta em pediatria: indicações e resultados. *J Pediatr* 1998;74:39-44.
89. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, Evans Jr DJ, Evans DG, Klein PD, et al. The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:347-9.
90. Fletcher SW, Fletcher SW, Wagner EH. Diagnóstico. In: *Epidemiologia clínica*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. p. 52-83.
91. Fricker J. *Helicobacter* infection is common in US children. *Lancet* 1996;348:1301.
92. Galpin OP, Whitaker CJ, Dubiel AJ. *Helicobacter pylori* infection and overcrowding in childhood. *Lancet* 1992;339:619.
93. Ganga-Zandzou PS, Michaud L, Vincent P, Husson MO, Wizla-Derambure N, Delassalle EM, et al. Natural outcome of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children: a two-year follow-up study. *Pediatrics* 1999;104:216-21.
94. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *Helicobacter pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994a;40:342-5.
95. Genta RM, Graham DY. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. In: Graham DY, Genta RM, Dixon MF, editors. *Gastritis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 189-201.
96. Genta RM, Hammer HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994b;118:740-3.
97. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577-83.
98. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994c;25:915-9.
99. Gold B. Current therapy for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999;13:571-9.
100. Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, Ramírez H, DeLany JP, Pepinosa OG, et al. *Helicobacter pylori* infection in Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;144:290-9.

101. Goodwin CS, Worsley BN. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:5-19.
102. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: Saunders;1996. p. 167-182.
103. Gormally SM, Drumm B. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child 1994;70:165-6.
104. Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, Bourke B, Carroll R, Durnin MT. Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by *Helicobacter pylori*. Gut 1996;38:513-7.
105. Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, Daly LE, Clyne M, Kierce BM, et al. Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. J Pediatr 1995;126:753-6.
106. Gormally S, Sherman PM, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 2nd ed. Saint Louis: Mosby; 1996 p. 506-27.
107. Gottrand F, Cullu F, Turck D, Vincent P, Michaud L, Husson MO, et al. Normal gastric histology in *Helicobacter pylori*-infected children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:74-8.
108. Gottrand F, Turck D. *Helicobacter pylori* infection in children. Arch Pediatr 1995;2:573-9.
109. Gottrand F, Turck D, Vincent P. *Helicobacter pylori* infection in early infancy. Lancet 1992;340:495.
110. Graham DY, Dixon MF. Acid secretion, *Helicobacter pylori* infection, and peptic ulcer disease. In: Graan DY, Genta RM, Dixon MF, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 177-87.
111. Graham DY, Malaty HM, GO MF. Are there susceptible host to *Helicobacter pylori* infection? Scand J Gastroenterol Suppl 1994;205:6-10.
112. Graham DY, Yamaoka Y. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the unfulfilled promise. Helicobacter 2000;5(Suppl 1):3-9.
113. Graham JR. *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? Lancet 1995;345:1095-7.
114. Guelrud M, Mujica C, Jaen D, Machuca J, Essenfled H. Prevalence of *Helicobacter pylori* in neonates and young infants udergoing ERCP for diagnosis of neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;18:461-4.

115. Hardikar W, Feekery C, Smith A, Oberklaid, Grimwood K. *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22:148-52.
116. Harris AW, Misiewicz JJ. Pathophysiology. In: *Helicobacter pylori*. London: Blackwell; 1996. p. 12-25.
117. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. Dig Dis Sci 1991;36:417-23.
118. Hazell SL, Borody TJ, Gal A., Lee A. *Campylobacter pyloridis* gastritis I: detection of urease as marker of bacterial colonization and gastritis. Am J Gastroenterol 1987;82:292-6.
119. Heldenberg D, Wagner Y, Heldenberg E, Keren S, Auslaender L, Kaufshtein M, et al. The role of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. Am J Gastroenterol 1995;90:906-9.
120. Herrera-Goepfert R, Garcia-Marcano R, Zeichner-Gancz I. *Helicobacter pylori* and lymphoid follicles in primary gastric MALT-lymphoma in Mexico. Rev Invest Clin 1996;48:261-5.
121. Hildebrand P, Meyer-Wyss BM, Mossi S, Beglinger C. Risk among gastroenterologists of acquiring *Helicobacter pylori* infection: case-control study. BMJ 2000;321:149.
122. Hill R, Pearman J, Worthy P, Caruso V, Goodwin S, Blicow E. *Campylobacter pyloridis* and gastritis in children. Lancet 1986;1:387.
123. Hodgson MI, Pantoja H, Latorre JJ, Vial P, Henríquez A, Wenger J, et al. *Helicobacter pylori* - associated gastroduodenal disease in symptomatic Chilean children: diagnostic value of serological assay. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;21:263-8.
124. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. *H. pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. Am J Gastroenterol 1992;87:28-30.
125. Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. Gastroenterology 1996;110:1031-5.
126. Israel DM, Hassall E. Treatment and long-term follow-up of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer disease in children. J Pediatr 1993;123:53-8.
127. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. BMJ 1999;319:1040-4.

128. Jones NL, Day AS, Sherman PM. Determinants of disease outcome following *Helicobacter pylori* infection in children. *Can J Gastroenterol* 1999;13:613-7.
129. Jones NL, Sherman PM. *Helicobacter pylori*-epithelial cell interactions: from adhesion to apoptosis. *Can J Gastroenterol* 1999;13:563-6.
130. Kalach N, Briet F, Raymond J, Benhamou PH, Barbet P, Bergeret M, et al. The <sup>13</sup>C urea breath test for the noninvasive detection of *Helicobacter pylori* in children: comparison with culture and determination of minimum analysis requirements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:291-6.
131. Kato A, Takeyama J, Ebina K, Naganuma H. Omeprazole-based and triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Pediatrics* 1997;100:1E3.
132. Kato S, Abukawa D, Furuyama N, Iinuma K. *Helicobacter pylori* reinfection rates in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:543-6.
133. Kawakami E, Ogata SK. Gastrite primária associada ao *Helicobacter pylori* em crianças. *Arq Gastroenterol* 1998;35:138-42.
134. Kehrt R, Becker M, Brösicke H, Krüger N, Helge H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Nicaraguan children with persistent diarrhea, diagnosed by the <sup>13</sup>C urea breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:84-8.
135. Khakoo SI, Lobo AJ, Sheperd NA, Wilkinson SP. Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut* 1994;35:1172-5.
136. Klein PD, Gilman RH, Leon-Barua R, Diaz F, Amith EO, Graham DY. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2196-2200.
137. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991;337:1503-06.
138. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the <sup>13</sup>C urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996;91:690-4.
139. Kuipers EJ, Peña AS, Kamp GV, Uytterlinde AM, Pals G, Pels NFM, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:328-31.
140. Labenz J, Rokkas T. *Helicobacter pylori* and dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 1997;13:48-51.

141. Ladas SD, Rokkas T, Georgopoulos S, Kitsanta P, Liatsos C, Eustathiadou P, et al. Predictive factors and prevalence of follicular gastritis in adults with peptic ulcer and nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1999;44:1156-60.
142. Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42:420-3.
143. Lamireau T, Rigot A, Mégraud F, Mascarel A. Gastrite à *Helicobacter pylori* chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1995;2:310-6.
144. Lee A. The *Helicobacter pylori* genome - new insights into pathogenesis and therapeutics. *N Engl J Med* 1998;338:832-3.
145. Lee A, Fox JG, Otto G, Murphy J. A small animal model of human *Helicobacter pylori* active chronic gastritis. *Gastroenterology* 1990;99:1315-23.
146. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:21-42.
147. Lee A, Robertson B. New *Helicobacter* species. In: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure*. Dordrecht: Kluwer; 1998. p. 3-12.
148. Lee EY, Brady L, Yousefzadeh DK, Benya EC. Lymphoid hyperplasia of the stomach caused by *Helicobacter pylori*: upper gastrointestinal findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:362-3.
149. Leung VKS, Sung JJY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Int Fed Clin Chem* 1996;8:161, 164-6.
150. López-Brea M, Alarcón T, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 1997;13(Suppl 1):13-9.
151. Lizza F, Contaldo A, Imeneo M, Mancuso M, Pensabene L, Giancotti L, et al. Testing for serum IgG antibodies to *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated protein detects children with higher grades of gastric inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:302-7.
152. Lizza F, Oderda G, Guandalini S, Maletta M, Mesuraca L, Imeneo M, et al. Usefulness of salivary *H. pylori* IgG in children: a multicenter study [abstract]. *Gastroenterology* 1997;112:A203.
153. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. *Can J Gastroenterol* 1999;13:607-10.

154. Macarthur C. Is there an infectious etiology to abdominal pain in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:112.
155. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995;273:729-34.
156. Madani S, Rabah R, Tolia V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection from antral biopsies in pediatric patients in urease test that reliable? *Dig Dis Sci* 2000;45:1233-7.
157. Mahony MJ, Wyatt JI, Littlewood JM. Management and response to treatment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Arch Dis Child* 1992;67:940-3.
158. Marshall BJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:183-98.
159. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436-9.
160. McCallion WA, Ardill JES, Bamford KB, Potts SR, Boston VE. Age dependent hypergastrinemia in children with *Helicobacter pylori* gastritis – evidence of early acquisition of infection. *Gut* 1995a;37:35-8.
161. McCallion WA, Bailie AG, Ardill JES, Bamford KB, Potts SR, Boston VE. *Helicobacter pylori*, hypergastrinaemia, and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Surg* 1995b;30:427-9.
162. McMullen L, Walker MM, Bain LA, Karim QN, Baron JH. Histological identification of campylobacter using Gimenez technique in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 1987;40:462-8.
163. McNulty CAM, Wise R. Rapid diagnosis of campylobacter-associated gastritis. *Lancet* 1985;1:1443-4.
164. Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:73-88.
165. Meireles Filho JS, André EA. Gastrites. In: *Endoscopia Digestiva Sobed*. Rio de Janeiro: Medsi; 1994. p. 113-25.
166. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-7.
167. Mendall MA, Northfield TC. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1995;37:1-3.

168. Mention K, Michaud L, Guimber D, Lasalle EM, Vincent P, Turck D, et al. Characteristics and prevalence of *Helicobacter heilmannii* infection in children undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:533-9.
169. Mews CF, Sinatra FR. Abdominal pain. In: Wyllie R, Hyams J. *Pediatric gastrointestinal disease*. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 177-86.
170. Miettinen A, Karttunen TJ, Alavaikko M. Lymphocytic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in gastric lymphoma. *Gut* 1995;37:471-6.
171. Mitchell HM, Beacham E, Hazell SL, Bohane T. Antral nodularity in *H. pylori* infected children is not related to the histological or serological response. *Gut* 1996a;39(Suppl 2):A49.
172. Mitchell HM, Bohane TD, Tobias V, Bullpitt P, Daskalopoulos G, Carrick J, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: potential clues to pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:120-5.
173. Mitchell HM, Hazell SL, Li YY, Hu PJ. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1996b;91:1785-8.
174. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China: identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis* 1992a;166:149-53.
175. Mitchell JD, Mitchell HM, Tobias V. Acute *Helicobacter pylori* infection in an infant, associated with gastric ulceration and serological evidence of intra-familial transmission. *Am J Gastroenterol* 1992b;87:382-6.
176. Morais M, Macedo EP, Silva Jr MR, Rohr MRS, Ferraz MLG, Castro RRO, et al. Comparação entre testes invasivos para o diagnóstico da infecção pelo *H. pylori*. *Arq Gastroenterol* 1997;34:207-11.
177. Morris A, McIntyre D, Rose T, Nicholson G. Rapid diagnosis of *Campylobacter pyloridis* infection. *Lancet* 1986;1:149.
178. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
179. Nedrud JG, Czinn SJ. Host, heredity and *helicobacter*. *Gut* 1999;45:323-32.
180. Nogueira AMMF, Cabral MMDA, Carvalho AST, Oliveira CA, Queiroz DMM, Oliveira AMR, et al. Gastrite associada ao *Helicobacter pylori* em adultos e crianças: estudo comparativo. *J Bras Patol* 2000;36:110-7.

181. Oderda G. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Can J Gastroenterol 1999;13:595-7.
182. Oderda G, Dellólio D, Morra I, Ansaldi N. *Campilobacter pylori* gastritis: long term results of treatment with amoxicillin. Arch Dis Child 1989;64:326-9.
183. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. BMJ 2000;320:347-8.
184. Oderda G, Vaira D, Holton J. Age-related increase of *Helicobacter pylori* frequency in symptom-free and in dyspeptic children. Lancet 1992;340:671-2.
185. Oliveira AMR, Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. Am J Gastroenterol 1994;89:2201-4.
186. Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the humam. Gastroenterology 1954;27:18-20.
187. Patel P, Gasbarrini G, Pretolani S, Gasbarrini A, Franceschi F. Extradigestive diseases and *Helicobacter pylori* infection. Curr Opin Gastroenterol 1997;13:52-5.
188. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfield TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. BMJ 1994;309:1119-23.
189. Paula Castro L, Oliveira CA, Prolla JC, Novaes de Magalhães AF, Marcondes de Rezende J. Sistema Sydney: uma nova classificação das gastrites. Gatroenterol Endosc Dig 1991;10:75-82.
190. Paula Castro L, Passos MCF. Gastrites. In: Mincis M. Gastroenterologia e hepatologia: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Lemos; 1997. p. 275-87.
191. Pelsler HH, Househam KC, Joubert G, van der Linde G, Kraaij P, Meinardi M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in children in Bloemfontein, South Africa. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:135-9.
192. Penteado JF, Perri LG, Divan VP, Leite NV. *Helicobacter pylori*: realidades, mitos e falácias. JBM 1992;62:50-72.
193. Pereira Lima JC. Gastrite associada ao *Helicobacter pylori* e dispepsia não-ulcerosa: uma contribuição ao seu estudo [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1993.

194. Pereira Lima JC, Lima JP, Silvério AO, Césaró GB, Vargas GS, Scholl JG. Diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori*. Rev AMRIGS 1995;39:5-9.
195. Perri F, Pastore M, Clemente R, Festa V, Quitadamo M, Niro G, et al. *Helicobacter pylori* infection may undergo spontaneous eradication in children: a 2-year follow-up study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:181-3.
196. Peura DA. *Helicobacter pylori*: a diagnostic dilemma and a dilemma of diagnosis. Gastroenterol 1995;109:313-5.
197. Prieto Bozano G, Lorente Miñarro M, Bejarano López A, Carrasco Gandía S, Lama Moré R, Polanco Allué I. Antritis nodular y infección por *Helicobacter pylori* en el niño. An Esp Pediatr 1993;39:428-30.
198. Prieto Bozano G, Polanco I, Larrauri J, Rota L, Lama R, Carrasco S. *Helicobacter pylori* infection in children: clinical, endoscopic, and histologic correlations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;14:420-5.
199. Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA, Barbosa AJA, Carvalho AST, Cunha-Melo JR. Histamine concentration of gastric mucosa in *Helicobacter pylori* positive and negative children. Gut 1991a;32:464-6.
200. Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA. Indicator medium for isolation of *Campilobacter pylori*. J Clin Microbiol 1987;25:2378-9.
201. Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EN, Carvalho AST, Barbosa AJA, Oliveira CA, et al. Differences in distribution and severity of *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults with duodenal ulcer disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991b;12:178-81.
202. Radhakrishnan S, Al Nakib B, Kalaoui M, Patric J. *Helicobacter pylori*-associated gastritis in Kuwait: endoscopy-based study in symptomatic and asymptomatic children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;16:126-9.
203. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*, gastritis and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Gastroenterol 1997;13(Suppl 1):40-2.
204. Ridell RH. Pathobiology of *Helicobacter pylori*, gastritis and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Gastroenterol 1997; 13 (suppl 1): 40-2.
205. Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:59-72.
206. Rocha GA, Mendes EN, Gusmão VR, Queiroz DMM, Nogueira AMMF, Magalhães PP, et al. *vacA* genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. Gut 1998;43(Suppl 2):A72.

207. Rocha GA, Queiroz DMM, Mendes EN, Carvalho AST, Oliveira AMR, Moura SB. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children by and indirect immunofluorescence test. *Am J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:247-51.
208. Rosh JR, Kurfist LA, Benkov KJ, Toor AH, Bottone EJ, LeLeiko NS. *Helicobacter pylori* and gastric lymphonodular hyperplasia in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:135-9.
209. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 3rd ed. Ontario: BC Decker; 2000. p. 383-404.
210. Sarker SA, Rahman MM, Mahalanabis D, Bardhan P, Hidebrand P, Beglinger C, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in infants and family contacts in a poor bangladesh community. *Dig Dis Sci* 1995;40:2669-72.
211. Schultz-Süchting F, Stallmach T, Braegger CP. Treatment of *Helicobacter heilmannii* - associated gastritis in a 14-years-old boy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:341-2.
212. Seidman EG, Russo P. Gastrointestinal manifestations of human immunodeficiency virus infection and other secondary immunodeficiencies. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 3rd ed. Ontario: BC Decker; 2000. p. 548-68.
213. Shamaly H, Berkowitz D, Rosenthal E, Naveh Y. Efficacy of bismuth-based triple therapy in children with abdominal pain and *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:198-200.
214. Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami A, Madrazo A, et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents: reports of working groups 2000. Proceedings of the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; 2000 Aug 5-9; United States.
215. Sherman P, Hassall E, Hunt RH, Fallone CA, Zanten SVV, Thomson ABR. Canadian *Helicobacter pylori* Study Group Consensus Conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999;13:553-9.
216. Shimizu T, Oguchi S, Yamashiro Y, Segawa O, Ohkura R, Wakisaka N, et al. *Helicobacter pylori* transmission between a boy with duodenal ulcer and his father. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:655-6.

217. Sim JG, Kim EC, Seo JK. The role of serology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. Clin Pediatr 1995;34:458-62.
218. Sipponen P, Helske T, Järvinen P, Hyvärinen H, Seppälä K, Siurala M. Fall in the prevalence of chronic gastritis over 15 years: analysis of outpatient series in Finland from 1977, 1985, and 1992. Gut 1994;35:1167-71.
219. Slomianski A, Schubert T, Cutler AF. [<sup>13</sup>C]urea breath test to confirm eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1995;90:224-6.
220. Snyder JD, Zanten SVV. Novel diagnostic tests to detect *Helicobacter pylori* infection: a pediatric perspective. Can J Gastroenterol 1999;13:585-9.
221. Solari CA, Araruna RPN, Reis EMF, Hofer E, Dias G, Moraes G, et al. *Helicobacter pylori* in dyspeptic children and adults: endoscopic, bacteriologic and histologic correlations. Mem Inst Oswaldo Cruz 1994;89:581-6.
222. Sorrentino D, Ferraccioli GF, DeVita S, Avellini C, Beltrami CA, Labombarda A, et al. B-cell clonaty and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. Gut 1996;38:837-40.
223. Sousa M, Bocha O, Luz C, Chultz R, Edelweis MI. Prevalência de *Helicobacter pylori* em crianças avaliadas no HCPA [resumo]. Anais do XI Salão, VIII Feira de Iniciação Científica da UFRGS; 1999 out. p. 335.
224. Staat MA, Kruszon-Moran D, McQuillan GM, Kaslow RA. A population-based serologic survey of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in the United States. J Infect Dis 1996;174:1120-3.
225. Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut 1975; 16: 590-7.
226. Stone DD, Keats TE. Anatomical and physiological characteristics of de État Mammelonné. Radiology 1973;107:537-8.
227. Thijs JC, Zwet AAV, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. Am J Gastroenterol 1996;91:2125-9.
228. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet 1992a;340:1194-5.
229. Thomas JE, Sullivan PB, Eastham EJ. Protein-losing enteropathy and *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992b;14:354.

230. Tolia V. *Helicobacter pylori* in pediatric nonnuclear dyspepsia: pathogen or commensal? Am J Gastroenterol 1995;90:865-8.
231. Tomb JF, White O, Lerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric *Helicobacter pylori*. Nature 1997;388:539-47.
232. Van der Meer SB, Forget PP, Loffeld RJF, Stobberingh E, Kuijten RH, Arends JW. The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. Eur J Pediatr 1992;151:799-801.
233. Vandenplas Y, Blecker U, Devreker T, Keppens E, Nijs J, Cadranel S, et al. Contribution of the <sup>13</sup>C-urea breath test to the detection of *Helicobacter pylori* gastritis in children. Pediatrics 1992;90:608-11.
234. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;1:1273-5.
235. Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, editors. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 545-71.
236. Wewer V, Christiansen KM, Andersen LP, Henriksen FW, Hart-Hansen JP, Tvede M, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain. Acta Paediatr 1994;83:1276-81.
237. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-6.
238. Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. Scand J Gastroenterol Suppl 1988;142:44-9.
239. Yokoi T, Yoshikane H, Hamajima E, Nakamura S, Asai J, Ito M. Evaluation of handling methods in the histological diagnosis of *Helicobacter pylori*: the effect of filter paper. Am J Gastroenterol 1996;91:2344-6.
240. Zaitoun AM. Histological study of chronic gastritis from the United Arab Emirates using the Sydney system of classification. J Clin Pathol 1994;47:810-5.
241. Zaitoun AM. The prevalence of lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 1995;48:325-9.
242. Zaterka S, Eisig JN. Lesões gastrointestinais induzidas por antiinflamatórios não esteróides (AINES). In: Mincis M. Gastroenterologia e hepatologia, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Lemos Editorial; 1997. p. 289-95.

- 
243. Zerbib F, Vialette G, Cayla R, Rudelli A, Sauvet P, Bechade D, et al. Les gastrites folliculaires de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:529-34.

## **ANEXOS**

**ANEXO A****CONSENTIMENTO INFORMADO**

Da Dra. Maria da Graça Soares, gastroenterologista pediátrica e endoscopista digestiva aos pais ou responsáveis pelo menor

---

Informo que seu filho (a), que está sendo atendido por apresentar dor abdominal, após ter realizado exames clínico, laboratoriais e radiológicos para investigação e, não sendo possível a detecção da causa por estes métodos, tem indicação para a realização de endoscopia digestiva alta para diagnóstico. É através deste procedimento que podemos ter uma visualização direta do esôfago, estômago e duodeno e possibilidade de detectarmos doenças como gastrite, úlcera péptica, esofagites e doenças tumorais que podem ser causa de dor abdominal. Também é possível fazer a detecção de uma bactéria (*Helicobacter pylori*) que pode ser a responsável por inflamação da mucosa gástrica. O procedimento será realizado por mim, conforme a rotina estabelecida pelo Serviço de Endoscopia Digestiva, da qual o Sr (a) foi bem informado (a). Os pacientes menores de 12 anos de idade realizarão sedação assistida por anestesista ou anestesia geral para a realização do procedimento. Estas coletas não trazem risco adicional ao procedimento.

Informo, também, que todos os dados da consulta clínica e do procedimento poderão ser utilizados para trabalho de pesquisa, mas garanto sigilo e anonimato na publicação destes dados. Após ter tomado conhecimento destas informações, solicito o seu consentimento para a realização do procedimento e para a utilização dos dados. O seu consentimento é voluntário e a sua não aceitação não vai prejudicar o atendimento ao seu filho (a), nem modificará o serviço que está sendo prestado.

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do consentimento pelo pai, mãe ou responsável pelo paciente

**ANEXO B****PROTOCOLO 1**

Número:

Registro:

Data:

Nome do paciente:

Data Nascimento:

Idade:

Sexo:

Cor:

Renda familiar mensal :

Valor :

Números de salários :

Rede de esgoto: ( ) Sim ( ) Não

Suprimento de água: Rede pública ( ) Poço artesiano ( ) Outros ( )

Grau de escolaridade do pai: ( ) analfabeto

( ) primeiro grau incompleto

( ) primeiro grau completo

( ) segundo grau incompleto

( ) segundo grau completo

( ) superior

Grau de escolaridade da mãe: ( ) analfabeta

( ) primeiro grau incompleto

( ) primeiro grau completo

( ) segundo grau incompleto

( ) segundo grau completo

( ) superior

Número de peças da casa :

Número de pessoas na casa :

Uso de antibióticos no último mês : ( ) Sim ( ) Não

Qual :

Uso de AAS ou AINH nos últimos três dias:

Uso de bloqueador H2 ou de bomba do protons nos últimos 30 dias:

História clínica:

**ANEXO C****PROTOCOLO 2 - ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA**

Nome: Registro: Data:  
Sexo: Cor:  
Idade: Data de nascimento:

Motivo da realização do procedimento:  
Preparo do paciente:

Anestesia geral: Sedação: Outros:  
Instrumento utilizado:

**DESCRIÇÃO**

ESÔFAGO:

ESTÔMAGO:

DUODENO:

BIÓPSIAS:

CONCLUSÕES:

TESTE DA UREASE

Positivo:

Negativo:

## ANEXO D

## PROTOCOLO 3 - ESTUDO HISTOLÓGICO

**Caso Número:**                      **Prontuário:**                      **Número AP:**                      **Hospital:**

*Mucosa antral*

*Mucosa corporal*

## INFLAMAÇÃO

1.0 Ausente

1.1 Leve

1.2 Moderada

1.3 Acentuada

## 2- FOLÍCULO LINFÓIDE

2.1 ausentes

2.2 bem formados

2.3 acúmulos linfóides

## 3- ATIVIDADE

3.0 ausente

3.1 leve

3.2 moderada

3.3 acentuada

## 4- METAPLASIA INTESTINAL

4.0 ausente

4.1 leve

4.2 moderada A - completa

4.3 acentuada B - incompleta

## 5- ATROFIA

5.0 ausente

5.1 leve

5.2 moderada

5.3 acentuada

6- *HELICOBACTER PYLORI*

6.0 ausente

6.1 densidade leve

6.2 densidade moderada

6.3 densidade acentuada

## 7- OUTRAS ALTERAÇÕES

## 8- FOTO

**ANEXO E - BANCO DE DADOS**







































